

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

**PATHOLOGIE DES FIBROADENOMS UND VERWANDTER
TUMOREN DER WEIBLICHEN BRUSTDRÜSE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Ute HAUBELT
aus Karwin

Mainz 1972

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0007

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

PATHOLOGIE DES FIBROADENOMS UND VERWANDTER TUMOREN
DER WEIBLICHEN BRUSTDRÜSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität

Mainz

vorgelegt von
Ute H A U B E L T
aus Karwin

Mainz 1972



Fachbereichs-Dekan:	Prof. Dr. med. R. Wolf
Referent:	Prof. Dr. R. Bässler
Korreferent:	Prof. Dr. H. Bredt
Tag der mündl. Prüfung:	6.2.1974

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>S.</u>
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	2
3. Das Fibroadenom der weiblichen Brustdrüse	4
3.1. Häufigkeit und Auftreten	4
3.2. Altersverteilung	6
3.3. Rassische und geographische Verteilung	11
3.4. Größe des Tumors	11
3.5. Multiplizität	13
3.6. Bilateralität	14
3.7. Pathomorphologie und Klinik des Fibroadenoms	14
3.7.1. Klinisches Bild	14
3.7.2. Wachstum	15
3.7.3. Makroskopischer Aspekt	15
3.7.4. Konsistenz	15
3.7.5. Mikroskopisches Aussehen	16
3.8. Die Typen des Fibroadenoms	16
3.8.1. Fibroadenoma intracanaliculare	16
3.8.2. Fibroadenoma pericanaliculare	17
3.9. Pathohistologie des Fibroadenoms	20
3.9.1. Das Epithel im Fibroadenom	20
3.9.1.1. Regelbefund	20
3.9.1.2. Proliferationsformen	21
3.9.1.3. Metaplasien	22
3.9.1.4. Sekretion	24
3.9.1.5. Atrophie	25
3.9.2. Das Stroma des Fibroadenoms	28
3.9.2.1. Lockeres Stroma	28
3.9.2.2. Dichteres Stroma (Hyalinose)	28
3.9.3. Epithel- und Bindegewebskombinationen	34

3.9.4. Regressive Veränderungen am Bindegewebe	38
3.9.4.1. Hyalinose	38
3.9.4.2. Verkalkung	39
3.9.4.3. Hämorrhagischer Infarkt	39
3.9.5. Sonderformen im Fibroadenom	42
3.9.5.1. Gravidität	42
3.9.5.2. Laktation	43
3.9.5.3. Infarkte während der Gravidität und Laktation	43
3.9.5.4. Residuallaktation	45
3.9.5.5. Carcinomatöse oder sarkomatöse Entartungen während der Gravidität oder Laktation	45
3.9.5.5. Eigene Ergebnisse	47
3.9.6. Carcinom und Sarkom beim Fibroadenom	49
3.9.6.1. Carcinomatöse Entartung eines Fibroadenoms	49
3.9.6.2. Gleichzeitiges Vorkommen von Carcinom und Fibroadenom	52
3.9.6.3. Entartung eines Fibroadenoms in ein Sarkom	52
3.10. Fibroadenome in der Pubertät	57
3.11. Zur Ätiologie und Pathogenese des Fibroadenoms	58
4. Cystosarkoma phyllodes	60
5. Adenoma purum	65
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis	70

1. EINLEITUNG

Die Fibroadenome der Brustdrüse stellen die häufigsten gutartigen Neubildungen der Mamma dar. Sie werden in der Regel vor der Menopause beobachtet und bereiten kaum Schwierigkeiten bei der pathohistologischen Bestimmung. Die innige Verbindung zwischen epithelialem und mesenchymalem Anteil der Fibroadenome ruft charakteristische Gewebsmuster hervor, die vor allem in früheren Jahrzehnten Gegenstand morphologischer Studien waren.

Nach der ersten belegten Angabe von SIR ASTLEY COOPER (1829) wurde dieser Tumor als fibroepitheliale Brustdrüsen- sengeschwulst aufgeführt und als "chronic mammary tumour" bezeichnet. Seither sind unterschiedliche histologische Typen und Entwicklungsformen herausgestellt worden, die zu der Einteilung in intracanaliculäres und pericanaliculäres Fibroadenom geführt haben. Während früher die Fibroadenome als ausschließlich gutartig klassifiziert worden sind, haben sich besonders in den letzten Jahrzehnten Meinungen gebildet, die eine potentielle Cancerisierung des Epithels oder Stromas bejahen, wobei sich Übergänge zu dem bekannten Cystosarkoma phylloides ableiten lassen.

Es scheint daher naheliegend, aus dem eigenen Untersuchungsgut erneut Fragen zur Pathomorphologie aufzuwerfen und Wandlungsformen, Alters- und Häufigkeitsbeziehungen zu bearbeiten. Die eigenen Beobachtungen an 348 Fibroadenomen wurden statistisch ausgewertet und im Hinblick auf die neuen Ergebnisse des Schrifttums zu diesen Fragen bearbeitet.

2. MATERIAL UND METHODEN

An Untersuchungsmaterial standen aus dem Eingangsgut des Pathologischen Institutes der Universität Mainz der Jahre 1967 - 1971 sämtliche Probeexcisionen von Mammagewebe zur Verfügung. Darunter befanden sich 348 Fibroadenome. Außerdem wurden elf Fibroadenome von Mädchen in der Pubertät aus den Jahren 1960 - 1964 histologisch untersucht. Diese Fälle sind jedoch aus methodischen Gründen nicht in die statistischen Bewertungen einbezogen.

Das Excisionsmaterial wurde wie folgt behandelt:

Fixierung in 4 %-igem Formalin

Paraffineinbettung:

Wässern des fixierten Materials

Mehrmaliges Überführen in 96 %-igen Alkohol, absoluten Alkohol und Benzol

Mehrmaliges Überführen in Paraffin (Paraffinofen 60° C)

Zubereiten der Paraffinblöcke

Herstellung der Schnitte mit dem Mikrotom

Aufkleben der Schnitte auf den Objektträger mit Eiweiß-glycerin

Trocknen der Schnitte

Entparaffinieren der Schnitte in Xylol

Überführen der Schnitte in absoluten Alkohol

Überführen der Schnitte in 96 %-igen Alkohol

Überführen der Schnitte in 70 %-igen Alkohol

Überführen der Schnitte in Wasser zur Färbung

Neben der gebräuchlichsten Färbung, der Hämatoxylin-Eosin-Färbung, wurden folgende Bindegewebsfärbungen zusätzlich verwendet:

Van Gieson-Färbung, Azan-Färbung, Resorcin/Orcein-Färbung und Gomori-Färbung.

Im Hinblick auf das Untersuchungs- und Aussageziel der Arbeit entwickelten wir das vorliegende Schema zur morphologischen Charakterisierung der Fibroadenome.

Nr.:

Alter:

Grösse:

Art: FA. intracanalicular ☐
 pericanalicular ☐
 phyllöides ☐
 Adenoma purum ☐

Gänge: schmal Ektasie Mikrocysten gr. Cysten
 ☐ ☐ ☐ ☐

Epithel: schmal prol. papill. ☐ Metaplasie: eos. ☐
 ☐ ☐ mehrsch. ☐ Plattenep. ☐
 Sekretion ☐ Atrophie ☐

Stroma: hell-typ. fibrös myxoid hyalin, herdf. ☐
 ☐ ☐ ☐ ☐ diff. ☐
 zellreich ☐ zellarm ☐ Zellinfiltrate
 atypisch ☐
 Verkalkung ☐ Infarkt-Blutungen ☐

Abb. 1: Erhebungsbogen zur pathohistologischen Einteilung der untersuchten Fibroadenome.

3. DAS FIBROADENOM DER WEIBLICHEN BRUSTDRÜSE

3.1. Häufigkeit und Auftreten

Über die Häufigkeit und das geschlechtsbezogene Auftreten des Fibroadenoms sind in der einschlägigen Literatur kaum Meinungsunterschiede festzustellen. SCHULTZ-BRAUNS (1933) und HAAGENSEN (1971) betrachten das Fibroadenom als die dritt-häufigste Geschwulst bei Frauen, die lediglich von der Cystenmamma und dem Carcinom übertroffen wird. Der gleichen Meinung sind GUETHERT (1938), SHACKELFORD (1968) und LEIS (1970). GESCHICKTER (1948), STAHL (1952), CUTLER (1961) und ASHIKARI, FARROW und O'HARA (1971) bezeichnen das Fibroadenom als den häufigsten, gutartigen Tumor der weiblichen Brustdrüse bei jungen Frauen zwischen Pubertät und dem 25. Lebensjahr.

Tab. 1: Häufigkeit der Fibroadenome

AUTOR	JAHR	ZAHL DER FÄLLE	FIBROADENOME	FIBROADE- NOME IN %
HAECKEL	1894	-	149	25
GREENOUGH u. SIMONS	1911	44	27	61
GIBBON	1925/26	-	-	20 - 45
KLOPP	1925/26	-	-	38 - 40
MC FARLAND	1927	289	147	50,8 +)
JUNGE	1932	67	13	19,4 +)

AUTOR	JAHR	ZAHl DER FÄLLE	FIBROADENOME	FIBROADE- NOME IN %
BLOOD- GOOD	1934	302	82	27,1 +)
OLIVER u. MAJOR	1934	400	131	32,7
SCHWARZ u. FREUND	1935	2784	667	23,9
DE CHOLNOKY	1939	722	270	37,3 +)
ROSE	1942	645	168	26 +)
STANN	1957	200	38	19
BERNICZEI u. LAPIS	1959	2659	362	13,6

+) Aus den Angaben errechnete Prozentzahlen.

Bei der Untersuchung von weiblichen Brustdrüsen in einer Reihe von 225 Autopsien fanden FRANTZ, PICKREN, MELCHER und AUCHINCLOSS (1951) Fibroadenome in 21 Fällen.

Das Auftreten des Fibroadenoms beim Manne ist äußerst selten; unter 2422 Mammaneubildungen findet HOLGER (1923) fünf Fibroadenome beim Manne.

GUETHERT (1938) ermittelt unter insgesamt 620 Fibroadenomen zwei Fälle bei Männern und bei BERNICZEI und LAPIS (1959) beträgt der Anteil an männlichen Fibroadenomen zwei von 362 Fibroadenomen. Auch DE CHOLNOKY (1939) hat unter 722 gutartigen Mammatumoren 39 Fälle beim Manne.

In einer statistischen Untersuchung ermitteln SCHWARZ und FREUND (1935) unter insgesamt 673 Fibroadenomen sechs Fälle der männlichen Brustdrüse.

WILLIS (1948) bezeichnet das Erscheinen eines Fibroadenoms beim Manne als sehr selten.

Es erscheint in Kenntnis der pathomorphologischen Reaktionen der Mamma virilis fraglich, ob in diesem Organ Tumoren entstehen, die ganz einem Fibroadenom der weiblichen Brustdrüse entsprechen. Es ist vielmehr daran zu denken, daß es sich bei diesen Angaben um Hyperplasieformen handelt, die heute summarisch als Gynäkomastie bezeichnet würden.

Im eigenen Untersuchungsmaterial findet sich kein Fibroadenom der männlichen Brustdrüse.

3.2. ALTERSVERTEILUNG

Bei den 340 mit Altersangaben versehenen Einsendungen von Fibroadenomen der weiblichen Brustdrüse ergibt sich ein Durchschnittsalter von 33,3 Jahren.

HAAGENSEN (1971) und GUETHERT (1938) geben 31 bzw. 32,2 Jahre als durchschnittliches Alter an.

STAHL (1952) nennt 25 Jahre, FINSTERER (1907) 26,3 Jahre und MC FARLAND (1927) 37,7 Jahre.

Aussagefähiger als diese Angaben über das durchschnittliche Alter erscheint das Auftreten in den einzelnen Altersgruppen.

Die eigenen Untersuchungen zeigen (Abb. 2) das häufigste Vorkommen von Fibroadenomen in der Altersgruppe zwischen 20 - 24 Jahren mit 19,5 % (= 68 Fälle). Daran schließt sich ein langsamer Abfall bis zum 49. Lebensjahr - mit einem zweiten Gipfel zwischen 40 - 44 Jahren - an. Vom 50. Lebensjahr an treten Fibroadenome nur noch in geringem Umfang auf. Ähnliches können wir in der Altersgruppe unter 20 Jahren feststellen. Lediglich 3,4 % (= 29 Fälle) bzw. 8 % (= 28 Fälle) betreffen diese Gruppen. Der Alters-

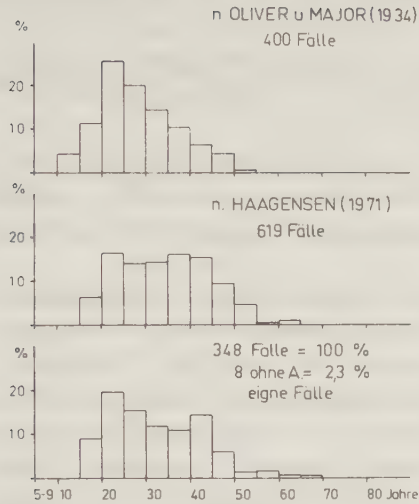


Abb. 2: Altersverteilung von OLIVER und MAJOR (1934) und HAAGENSEN (1971) im Vergleich zu den eigenen Fällen.

gipfel der 340 Fibroadenome liegt bei 21 Jahren; die jüngste Frau ist 15, die älteste 82 Jahre alt. HAAGENSEN (1971) stellt bei 619 untersuchten Fibroadenomen einen Häufigkeitsgipfel (16,5 %) in der Altersgruppe 20 - 24 Jahre fest (Abb. 2). Nach dem 50. Lebensjahr ist auch bei ihm der Anteil der Fibroadenome mit 7,3 % gering.

Zwölf Jahre alt ist seine jüngste, 76 die älteste Patientin.

Bei OLIVER und MAJOR (1934), die 400 Fibroadenome untersuchten, ist die Altersverteilung ähnlich. 26,1 % entfallen auf die 20 - 24-jährigen Frauen. 4 % (= 16) liegen unter 15 Jahren; vom 50. Lebensjahr an findet man bei ihm 1,8 % (=7) der Fälle.

Die drei Kurven der Altersverteilung (Abb. 2) zeigen, daß diejenige von OLIVER und MAJOR (1934) eingipflig ist, links und rechts abfällt und zwar links steiler als rechts.

Bei HAAGENSEN (1971) ist die Kurve symmetrischer; hier besteht ein Plateau im Bereich von 20 - 44 Jahren mit einem Gipfel in der Altersgruppe 20 - 24 Jahre.

Die Verteilung der eigenen Fälle ähnelt der von HAAGENSEN. Wir haben einen Gipfel zwischen 20 - 24 Jahren, dann fällt die Kurve langsam ab, erreicht jedoch in der Altersgruppe 40 - 44 Jahre einen zweiten Gipfel. Bei OLIVER und MAJOR (1934) fehlt in der letzten Altersgruppe das von HAAGENSEN (1971) und auch bei uns gefundene Plateau ganz.

Zur Klärung der Frage, ob die ermittelten Unterschiede statistisch gesichert sind, haben wir eine Kontingenztafel (siehe Tab. 2) aufgestellt und mit dem CHI-QUADRAT-Verfahren geprüft.

Wir erhalten $\chi^2 = 71,22$. Bei vier Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 1\%$ bestehen signifikante Abweichungen zwischen den einzelnen Beobachtungs- und Erwartungswerten.

Die Tabelle zeigt, daß bei OLIVER und MAJOR (1934) in allen Altersgruppen, bei HAAGENSEN (1971) und den eigenen Ergebnissen lediglich in der Altersgruppe 50 - 84 Jahre größere Unterschiede zwischen den beobachteten und erwarteten Werten zu finden sind.

Tab. 2: Vergleich zweier Altersverteilungen aus der Literatur mit der eigenen Fälle.

ALTERSGRUPPE	OLIVER u. MAJCR	HAAGENSEN	EIGENE FÄLLE	Σ
10 - 29 J.	b 251	232	151	634
	e 186,61	288,78	158,62	
	c 22,22	11,16	0,37	
30 - 49 J.	b 142	342	160	644
	e 189,55	293,33	161,12	
	c 11,93	8,08	0,01	
50 - 84 J.	b 7	45	29	81
	e 23,84	36,89	20,26	
	c 11,90	1,78	3,77	
Σ	400	619	340	1.359

b = beobachteter Wert

e = unter Annahme gleicher Altersverteilungen erwarteter Wert

c = CHI-QUADRAT-Anteil des Tabellenfeldes

$$\chi^2 = \sum_{eij} \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

n_{ij} = beobachteter Wert

e_{ij} = erwarteter Wert

Weitere Aussagen verschiedener Autoren zur Altersverteilung finden sich in nachfolgender Tabelle:

Tab. 3: Altersverteilung der Fibroadenome.

AUTOR	JAH	GESAMT- ZAH DER FI- BROADE- ME	HÄUFIG- STE AL- TERSGRUP- PE	PROZENT- ANTEIL DER FI- BROADE- NOME	<20 J. IN %	>45 J. IN %	AL- TERS- SPAN- NE
GREENOUGH und SIMONS	1911	27	15-40	-	-	-	-
SEMB	1928	142	20-30	-	-	-	-
LEWIS und GESCHICKTER	1934	480	20-24	-	2,5	1,4	-
SCHWARZ und FREUND	1935	561	20-29	39,9	-	1,9	11-72
DE CHOLNOKY GESCHICKTER	1939	174	21-25	27,0	2,2	-	11-64
1948	600	20-24	-	>10	8	-	-
BERNICZEI u. LAPIS	1959	362	20-30	33,0	-	-	-
LEIS	1970	-	15-39	-	-	-	-

Seltenes Vorkommen von Fibroadenomen bei Kindern, Hauptauftreten zwischen 20 - 29 Jahren, einen langsamen Abfall bis zum 49. Jahr und nach dem 50. Lebensjahr geringes Auftreten beschreiben MC DIVITT und ELLIS (1971). Nach WILLIS (1948) kommen Fibroadenome selten vor der Pubertät vor. Er ermittelt in der Altersgruppe 20 - 25 Jahre einen Häufigkeitsgipfel.

BONSER (1961) bezeichnet die Zeit nach der Pubertät und vor der Menopause für das Auftreten von Fibroadenomen als die günstigste. BLOODGOOD (1924) und CUTLER (1961) nennen das häufigste Auftreten des Fibroadenoms bei Frauen zwischen Pubertät und dem 25. Jahr. Abweichende Ergebnisse liefern SHACKELFORD (1968), der die Altersgruppe zwischen 10 - 20 Jahren für die hauptsächlich betroffene betrachtet, und FRANTZ et al. (1951), welche unter

21 Fibroadenomen 42,8 % (= 9 Fälle) in der Altersgruppe zwischen dem 50. - 59. Lebensjahr finden.

Man muß bei der Altersverteilung der Fibroadenome berücksichtigen, daß bereits länger, d.h. jahrelang, bestehende Geschwülste erst spät erkannt werden und so das Bild der Altersverteilung beeinflussen.

3.3. RASSISCHE UND GEOGRAPHISCHE VERTEILUNG

Über die rassische Verteilung äußern sich OLIVER und MAJOR (1934) und HAAGENSEN (1956).

Bei Untersuchungen von 131 Fibroadenomen beobachteten OLIVER und MAJOR (1934) ein häufigeres Auftreten von Fibroadenomen bei Negerinnen als bei weißen Frauen. Außerdem liegt das Hauptalter der Frauen um fünf Jahre früher, also zwischen dem 15. - 19. Lebensjahr. HAAGENSEN (1956) stimmt mit diesen Beobachtungen überein.

Für die eigenen Untersuchungen war lediglich Material einer Rasse verfügbar.

3.4. GRÖSSE DES TUMORS

Die eigenen Beobachtungen ergeben ein Häufigkeitsmaximum von 46 % (= 160 Fälle) bei einem Durchmesser von 1 - 2 cm. In die Größenordnung 2 - 3 cm fallen 15,8 % (= 55 Fälle) und in die Gruppe 3 - 4 cm 12,9 % (= 45 Fälle). 0,6 % (= 2 Fälle) der Fibroadenome sind 4 - 5 cm groß, 3,4 % (= 12 Fälle) befinden sich in der Gruppe 5 - 6 cm, 6,3 % (= 22 Fälle) besitzen einen mittleren Durchmesser von 6 - 7 cm, 2,1 % (= 7 Fälle) finden sich in der Größenordnung 7 - 8 cm und 0,6 % (= 2 Fälle)

kommen zwischen 9 - 10 cm vor (Abb. 3).

8,6 % (= 30 Fälle) der Fibroadenome sind ohne Größenbezeichnung.

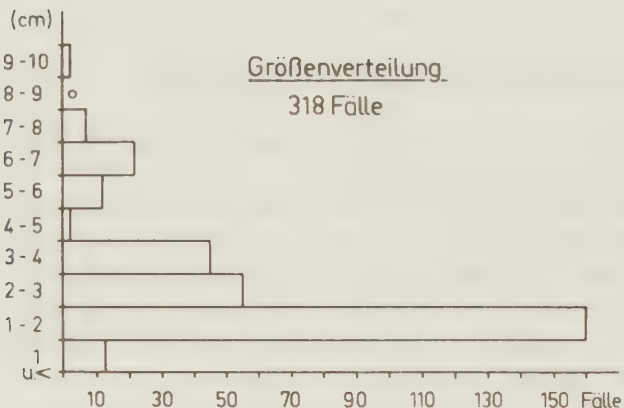


Abb. 3: Größenverteilung der 318 Fibroadenome.

Dieses Ergebnis deckt sich nahezu mit den Angaben der verschiedensten Autoren; sie geben die durchschnittliche Größe der Fibroadenome mit 1 - 5 cm (SCHULTZ-BRAUNS 1933, HAAGENSEN 1956, SHACKELFORD 1968, LEIS 1970 und MC DIVITT und ELLIS 1971) oder aber mit 2 - 6 cm im Durchmesser an (SEMB 1928 und GESCHICKTER 1948).

Bei den Untersuchungen von DE CHOLNOKY (1939) treten 60 % der Fibroadenome zwischen 1,3 - 3 cm auf.

Größere Fibroadenome als 10 cm im Durchmesser kommen im eigenen Untersuchungsmaterial nicht vor. Es finden sich

aber Beschreibungen sehr großer Fibroadenome im Schrifttum. MAC KENZIE (1935) fand bei einer 34 Jahre alten Frau ein Fibroadenom von 35 Pfund und CLARKE (1948) konnte ein 10 Pfund schweres Fibroadenom bei einer 52-jährigen Frau feststellen. Bei diesen ungewöhnlichen Größenordnungen liegen in der Regel starke regressive Veränderungen im Tumor vor, die auch Übergänge in ein Fibrosarkoma phylloides möglich erscheinen lassen.

3.5. MULTIPLIZITÄT

Allgemein gilt auch heute die Regel, daß das Fibroadenom ein Solitärknoten ist. Nur selten werden mehrere Geschwülste in einer oder beiden Brustdrüsen festgestellt. Lediglich 5,7 % (= 20 Fälle) der untersuchten Fibroadenome weisen eine Multiplizität auf.

In der folgenden Tabelle sind die Angaben einiger Autoren über die Multiplizität von Fibroadenomen zusammengestellt.

Tab. 4: Angaben zur Häufigkeit multipler Fibroadenome.

AUTOR	JAHR	MULTIPLE FIBROADENOME IN %
SEMB	1928	13,4
OLIVER u. MAJOR	1934	15,7
DE CHOLNOKY	1939	1,4
GESCHICKTER	1948	15,2
SHACKELFORD	1968	10 - 15
LEIS	1970	über 25
HAAGENSEN	1971	10,1 bei Weißen
HAAGENSEN	1971	17,7 bei Negerinnen

3.6. BILATERALITÄT

Im Vergleich zu multiplen Fibroadenomen zeigen sich bilaterale Fibroadenome wesentlich seltener.

CUTLER (1961) hält Bilateralität der Fibroadenome bei Frauen für selten, DE CHOLNOKY (1939) ermittelt 3,4 % (= 6 Fälle) bilaterale Fibroadenome, MC DONALD und HARRINGTON (1950) und LESTER und STOUT (1954) berichten über vier bzw. zwei Fälle bilateralen Fibroadenome. GESCHICKTER (1948) stellt 5,2 % bilaterale Fibroadenome fest und BERNICZEI und LAPIS (1959) diagnostizieren in 4 % bilaterale Fibroadenome.

3.7. PATHOMORPHOLOGIE UND KLINIK

1. Klinisches Bild

Die Frauen stellen die Fibroadenome meist zufällig durch Palpation fest, und beschreiben sie als schmerzlose, nicht empfindliche Knoten. Häufig findet sich eine Anamnese von langer Dauer und ohne merkbare Veränderung des Tumors. Klinisch erweisen sich die Fibroadenome als scharf abgegrenzte, derbe, innerhalb des Brustdrüsengewebes gut bewegliche Geschwülste (SCHULTZ-BRAUNS 1933, GUETHERT 1938, GESCHICKTER 1948, STAHL 1952, BONSER 1961, CUTLER 1961, LEIS 1970, HAAGENSEN 1971).

Einziehung der Brustwarze, "Orangenhaut", Sekret aus der Brustwarze und Vergrößerung der axillären Lymphknoten sind selbst bei sehr großen Fibroadenomen äußerst seltene Befunde (DE CHOLNOKY 1939, GESCHICKTER 1948, CUTLER 1961, LEIS 1970, HAAGENSEN 1971, MC DIVITT und ELLIS 1971).

2. Wachstum

Allmähliches Wachstum der Tumoren über einen Zeitraum von Monaten oder Jahren ist die Regel (DE CHOLNOKY 1939, GESCHICKTER 1948, LEIS 1970, HAAGENSEN 1971), jedoch kann in der frühen Jugend, während der Schwangerschaft oder gegen die Menopause zu, also in Zeiträumen hoher Östrogenkonzentrationen, ein schnelleres Wachstum erfolgen.

3. Makroskopischer Aspekt

Makroskopisch weist das Fibroadenom einen kugelförmigen, ovalen oder gelappten Umriß auf, besitzt eine grau-weiße oder blaß-rosa Farbe und hat im Querschnitt eine buckelige, homogene und z.T. körnige Oberfläche (GESCHICKTER 1948, LEIS 1970, HAAGENSEN 1971).

SCHULTZ-BRAUNS (1933), GUETHERT (1938), DE CHOLNOKY (1939) und STAHL (1952) erwähnen ein faseriges und sehniges Aussehen der Schnittfläche des Fibroadenoms und Vorkommen von kleinen oder größeren Spalten im Knoten.

4. Konsistenz

Die Konsistenz der Fibroadenome wird unterschiedlich beurteilt; HAAGENSEN (1971) und MC DIVITT und ELLIS (1971) beschreiben das Fibroadenom als weiche, gummiartige oder harte (= Verkalkung) Geschwulst. Nach SCHULTZ-BRAUNS (1933) und STAHL (1952) ist der Knoten mäßig hart bis hart. CUTLER (1961) bezeichnet die Fibroadenome in der Jugend weich und im Alter hart.

Von einer Abkapselung des Tumors vom übrigen Brustdrüsengewebe berichten SCHULTZ-BRAUNS (1933), CUTLER (1961),

SHACKELFORD (1968), HAAGENSEN (1971) und MC DIVITT und ELLIS (1971), obwohl im histologischen Sinn eine Bindege-
webskapsel nicht gefunden wird.

5. Mikroskopisches Aussehen

Mikroskopisch setzt sich das Fibroadenom aus zwei Be-
standteilen zusammen: Einem wuchernden Bindegewebsstro-
ma und einer atypischen Vermehrung von Gängen und Acini
(LEIS 1970, HAAGENSEN 1971).

Nach BONSER (1961) wuchert das Epithel- und Fasergewebe
übermäßig und bildet so das Bild des Fibroadenoms.

GESCHICKTER (1948) beschreibt das Fibroadenom als Wu-
cherung der Gänge und des periductalen Bindegewebes, wo-
bei das Bindegewebe vorherrscht und im langsam gewachsen-
en Fibroadenom einen faserigen Charakter besitzt, im
schnell gewachsenen dagegen ein schleimiges Aussehen
zeigt.

Nach SCHULTZ-BRAUNS (1933) sind die Fibroadenome Adenome
vom Bau der ruhenden Brustdrüse mit Bindegewebsreichtum.

3.8. DIE TYPEN DES FIBROADENOMS

1. Fibroadenoma intracaniculare

Je nach Wachstumsrichtung und Wucherung des Bindegewe-
bes im Fibroadenom ergeben sich unterschiedliche morpho-
logische Merkmale:

Beim intracaniculären Fibroadenom (Abb. 4) drängt sich
das Bindegewebe gegen die Drüsen und Gänge und in diese
vor und wandelt sie so in Spalten um. Deshalb nennt man
das Fibroadenoma intracaniculare auch "Spaltadenom".

Das intracanaliculäre Fibroadenom ist der häufigste Typ und soll überwiegend bei verheirateten Frauen vorkommen. Es besteht aus vielfach verzweigten Spalten, die gewunden oder netzförmig verlaufen. Bei dieser Form sind die Bindegewebsfasern senkrecht zur Epitheloberfläche angeordnet (SEMB 1928, SCHULTZ-BRAUNS 1933, GUETHERT 1938, STAHL 1952, VON ALBERTINI 1955, BONSER 1961, LEIS 1970).

Das Fibroadenoma phylloides ist eine Untergruppe des intracanaliculären Fibroadenoms, in welchem sich vergrößerte Spalten erkennen lassen.

2. Fibroadenoma pericanaliculare

Wechselnd starke Umschichtung der Drüsen von zell- oder faserreichem Bindegewebe und konzentrische, d.h. parallel zur Epithelfläche verlaufende, Faserung des Bindegewebes findet sich in diesem Typ. (Abb. 5) Diese Formen sind seltener und erscheinen bei unverheirateten Frauen (SEMB 1928, SCHULTZ-BRAUNS 1933, GUETHERT 1938, STAHL 1952, VON ALBERTINI 1955, BONSER 1961, LEIS 1970).

SCHULTZ-BRAUNS (1933) unterscheidet beim Fibroadenoma pericanaliculare das Adenosarkom, welches sich durch zellreiches, faserarmes Bindegewebe auszeichnet, und das fetale Fibroadenom EWING's, dessen Bindegewebe mäßig zellreich und sehr locker ist und hohes Drüsenepithel von embryonaler Form enthält.

CUTLER (1961) teilt die Fibroadenome anders ein. Er hält die Fibroadenome für Bindegewebsneoplasien und unterscheidet drei Hauptklassen:

- a) Das subepitheliale Fibroadenom (= Fibroadenoma intracanaliculare) entsteht nur in den Gängen.

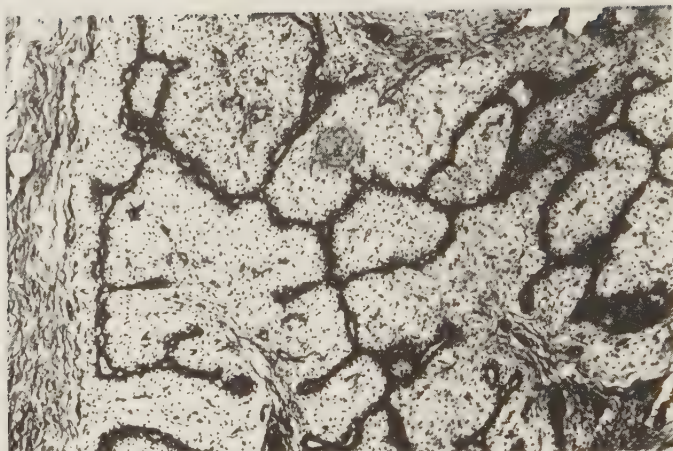


Abb. 4: Fibroadenoma intracanaliculare mit Ausbildung eines transparenten Bindegewebes. (J.-Nr. 7266/69) Form., Paraffin, HE, Vergr. 70 x.



Abb. 5: Fibroadenoma pericanaliculare mit Abscheidung von desquamierten Zellen und Sekretionsproduktion in den Drüsengängen. (J.-Nr. 8089/71) Form., Paraffin, HE, Vergr. 70 x.

- b) Das pericanalikuläre und periacinöse Fibroadenom ist eine lokale Neoplasie des pericanalikulären und periacinösen Bindegewebes. Es entstehen neue Drüsenelemente und das Bindegewebe wölbt sich teilweise in die Gänge vor.
- c) Das subepitheliale, pericanalikuläre und periacinöse Fibroadenom; diese Form setzt sich aus den beiden oben genannten zusammen.

Das Cystosarkoma phylloides und das Adenoma purum bezeichnet er als seltene Formen.

DE CHOLNOKY (1939) ermittelt in seinem Untersuchungsmaterial den Anteil des Fibroadenoma intracanaliculare mit 86 %, des Fibroadenoma pericanaliculare mit 4 % und beider Typen gemeinsam mit 10 %.

Auch ROSE (1942) hält das Fibroadenoma intracanaliculare für den häufigsten Typ (64,9 %); Fibroadenoma pericanaliculare hat er lediglich 14,2 %.

Eine solche strenge Trennung in Fibroadenoma intracanaliculare und pericanaliculare hält GUETHERT (1938) für nicht gerechtfertigt, da häufig beide Formen gleichzeitig im Tumor vorkommen.

Die eigenen Studien zeigen folgende Verteilungen der Typen:

122 Fibroadenome haben pericanalikuläre und intracanaliculäre Form. Als reiner Typ stehen die Fibroadenoma intracanaliculare mit 121 Fällen an der Spitze, dann folgen 83 Fibroadenoma pericanaliculare, sechs Fibroadenoma phylloides, sechs Adenoma purum und sechs Mischtypen, zusammengesetzt aus Fibroadenoma intracanaliculare, pericanaliculare und phylloides (Abb. 6).

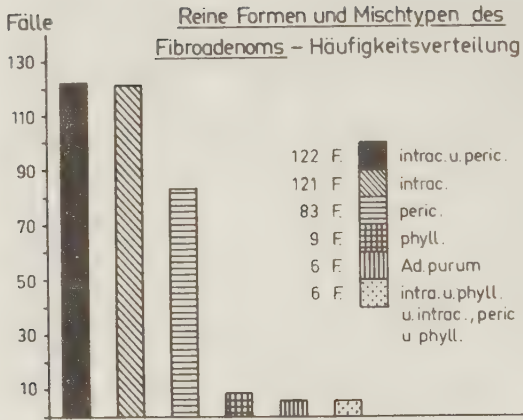


Abb. 6 Die Typen des Fibroadenoms.

3.9. PATHOHISTOLOGIE DES FIBROADENOMS

3.9.1. Das Epithel im Fibroadenom

1. Regelbefund

Das Epithel des Fibroadenoms kleidet als kubischer und in der Regel zweireihiger Zellbelag die für diesen Tumor kennzeichnenden Gewebsspalten aus. Die eigenen Untersuchungen bringen eine Reihe von Abweichungen, deren Art und Häufigkeit aus nachstehender Übersicht hervorgehen.

Tab. 5: Häufigkeit der einzelnen Epithelbefunde.

schmales Epithel (Regelbefund)	283
Proliferation des Epithels	199
papilläre Epithelproliferation	72
mehrschichtiges Epithel	170
eosinophile Metaplasie	65
Plattenepithelmetaplasie	0
Sekretion des Epithels	134
Atrophie des Epithels	124

2. Proliferationsformen

Als Proliferationsformen des Epithels im Fibroadenom werden jene Strukturen gedeutet, bei denen die Zweireihigkeit des Epithels durch mehrere Epithellagen ersetzt wird.

Papilläre Epithelproliferationen entstehen, wenn in dem Epithel besondere Wachstumstendenzen innewohnen und wirksam werden. Dann erkennt man in den Gewebsspalten kolbenförmige Zellproliferationen, die die Spalten teilweise oder gänzlich ausfüllen können. Diese papillären Epithelproliferationen, die als Hinweis für örtliche Wachstumsvorgänge des Epithels gelten können, sind Erscheinungsbilder im Fibroadenom, die man im allgemeinen bei jungen Frauen sieht.

Die Proliferationsfähigkeit ist ein epithelialer Wachstumsprozeß, der zu Zeiten erhöhter Östrogenkonzentrationen (Jugend, Pubertät) vornehmlich sichtbar wird. Durch die Stimulation des Epithels kann eine Vermehrung der Epithellagen erzielt werden. Diese Mehrschichtigkeit jedoch kann nicht als Vorstufe einer malignen Umwandlung betrachtet werden.

3. Metaplasien

Die eosinophilen oder blassen Epithelien werden als eosinophile Metaplasie aufgefaßt (Abb. 7). Andere Synonyme dafür sind von SAAR'sche Epithelnester (1907) oder Onkocyten (HAMPERL 1964).

THEILE (1909) beschreibt diese Epithelien als blasse kubische bis hochprismatische Zellen, deren Protoplasma sich mit Eosin intensiv anfärbt. Diese Epithelzellen besitzen einen etwas größeren und blasser Kern als gewöhnliche Zellen. Eosinophile Metaplasie findet THEILE (1909) bei starken Epithelwucherungen und in größeren und kleineren Cysten. Er hält die blassen Epithelien für keine spezifische Zellart, sondern für unter bestimmten äußeren Verhältnissen (z.B. Ernährung) entstandene Degenerationsformen. Nach THEILE (1909) und KURU (1909) besitzen die Zellen eine stärkere Wachstumsenergie, die sich in Proliferation und Sekretion des Epithels ausdrückt.

JUNGE (1932) sieht in den eosinophilen Epithelien im degenerativen Sinne veränderte Formen der dunklen Zellen.

Erst kürzlich beschrieben ARCHER und OMAR (1969) das Fibroadenom einer 39-jährigen Frau, in dem auffallend viel eosinophile Metaplasie zu sehen war. Die blassen

Zellen waren häufig hochzylindrisch und die betroffenen Gänge dilatiert.

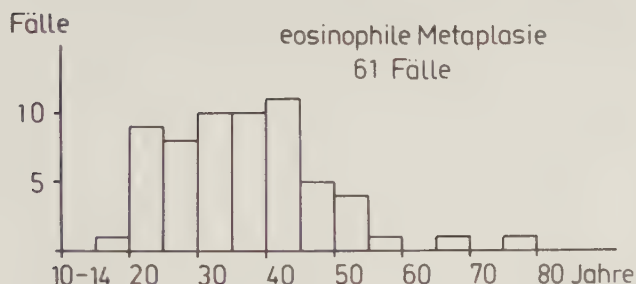


Abb. 7: Eosinophile Epithelmetaplasien (61 Fälle)
in den Fibroadenomen.

Plattenepithelmetaplasie findet sich in keinem der untersuchten Fibroadenome. SÄLM (1959) jedoch berichtet über einen Fall bei einer 29 Jahre alten Frau, die an rezidivierenden Fibroadenomen litt. Als sich ein Riesenfibroadenom entwickelte, wurde eine Mastektomie durchgeführt. Histologisch wies dieser Tumor eine massive Plattenepithelmetaplasie auf. In der Geschwulst fanden sich außerdem mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidete Keratincysten.

4. Sekretion

Ebenfalls als Ausdruck gesteigerter Proliferation gilt die Sekretion (Abb. 8). In unserer Untersuchung kann man in nahezu einem Drittel der Fälle - und zwar hauptsächlich im jugendlichen Alter - Sekret in den zu Cysten erweiterten Acini und Drüsen erkennen.

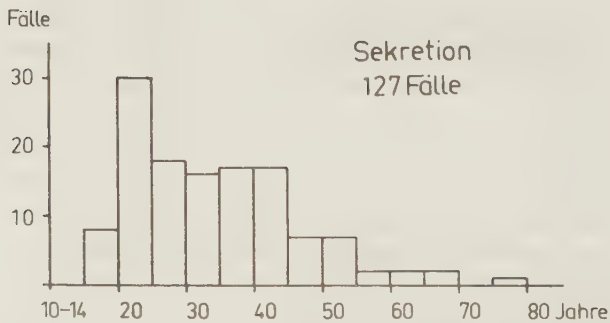


Abb. 8: Sekretion des Epithels (127 Fälle)

5. Atrophie

Die Höhe des normalerweise zweireihigen, kubischen Epithels variiert vor allem dann, wenn die Tumoren intensive Quellungsreaktionen im Stroma zeigen und die in der Regel schmalen, von Drüsenepithel ausgekleideten, Spalten zu Haarlinsen komprimiert werden. Die Epithelschicht ist dann meist einreihig und z.T. so abgeflacht, daß sich Ähnlichkeiten mit einem endothelialen Zellbelag ergeben. Wir sprechen von einer Atrophie des Epithels. In etwa einem Drittel der Fälle beobachten wir diese und zwar sowohl als Partialbefund neben regelrecht gestalteten Strukturen als auch in wenigen Fällen im gesamten Tumor. Im Hinblick auf die Altersverteilung findet sich eine Häufung des atrophischen Epithels im jugendlichen Alter. Das hängt damit zusammen, daß Verquellungen des Stromas als Ausdruck des Tumorwachstums, zu einer Atrophie der epithelialisierten Gewebsspalten führen. Die Tatsache, daß sich Atrophie im zunehmenden Alter verliert, könnte so gedeutet werden.

Die bereits beschriebenen Veränderungen wie Epithelproliferation, Epithelanhäufung in den Gängen, papilläre Proliferationen, Sekretion, Atrophie des Epithels, dilatierte Gänge und Cysten erwähnen auch: THEILE (1909), RIBBERT (1914), MC FARLAND (1927), SEMB (1928), LEWIS und GESCHICKTER (1934), DE CHOLNOKY (1939), ROSE (1942), GESCHICKTER (1948), STAHL (1952), HAAGENSEN (1956), BONSER (1961) und MC DIVITT und ELLIS (1971).

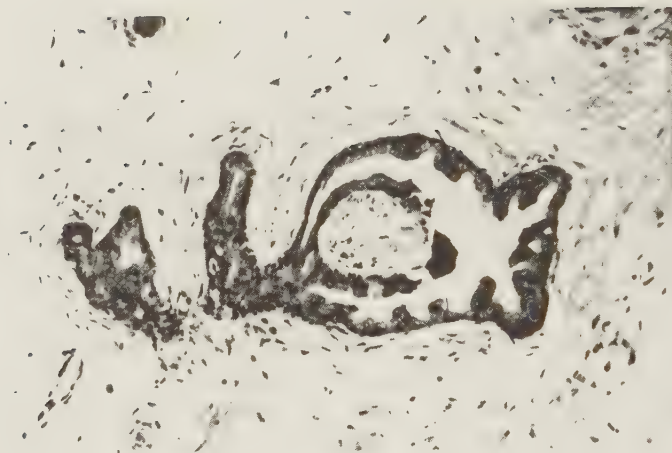


Abb. 9: Epithelmetaplasien in einem Fibroadenom mit Ausbildung eosinophiler von SAAR'scher Epithelzellen. (J.-Nr. 2400/67) Form., Paraffin, HE, Vergr. 70 x.

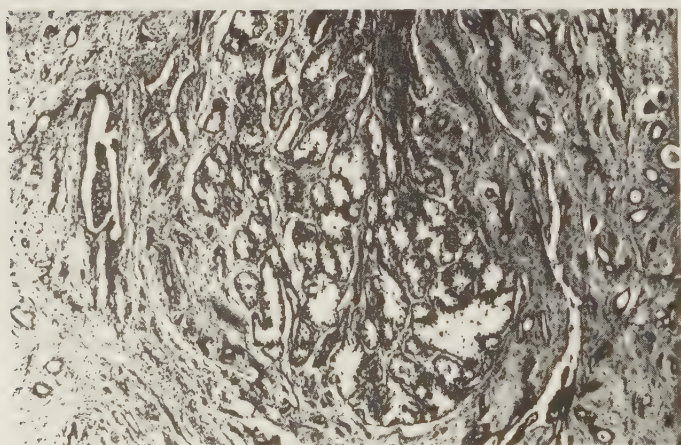


Abb. 10: Epithelmetaplasien mit Ausbildung laktierender Drüsenläppchen in einem Fibroadenom. (J.-Nr. 8089/71) Form., Paraffin, HE, Vergr. 70 x.

Tab. 6: Epithellagen und -formen im Fibroadenom

AUTOR	JAHR	EPITHELLAGEN	EPITHELFORM
THEILE	1909	zweischichtig	kubisch, zylindrisch oder abgeflacht
GREENOUGH und SIMONS	1911	-	platt bis kubisch
BERKA	1912	zweischichtig	zylindrisch bis abge- plattet
RIBBERT	1914	zweischichtig	kubisch oder platt zylindrisch
MC FARLAND	1927	ein bis zwei Lagen	kubisch oder säulen- artig
SEMB	1928	ein bis zwei Lagen	kubisch oder zylindrisch
OLIVER u. MAJOR	1934	-	säulenförmig
DE CHOLNOKY	1939	-	kubisch
ROSE	1942	-	abgeflacht, mehrschich- tig oder hoch
STAHL	1952	ein- bis zwei- reihig	kubisch
HAAGENSEN	1956	ein bis zwei Lagen	-

3.3.2. Das Stroma des Fibroadenoms

1. Lockerer Stroma

Das Bindegewebe der Fibroadenome kommt in einer lockeren und dichteren Form vor. Das lockere, unmittelbar den Drüsen anliegende Bindegewebe, besitzt fibroblastenähnliche, spindel- und sternförmige Zellen mit mittelgroßen bis großen Kernen. Ganz feine retikuläre und kollagene Fibrillen, einige Kapillaren, aber keine elastischen Fasern, liegen zwischen diesen Zellen.

Das lockere Bindegewebe weist eine gegen das Epithel senkrechte Zugrichtung auf. Die knopf- und zapfenartigen Auswüchse des Bindegewebes in das Lumen der Drüsen und Gänge werden von diesem zarten Stroma gebildet.

2. Dichteres Stroma (Hyalinose)

Das dichtere, periacinöse Bindegewebe ist nur mäßig zellreich und besteht hauptsächlich aus kollagenen Bindegewebsfasern. Dazwischen verlaufen elastische Fasern und kleinere Gefäße. Außer morphologischen Unterschieden haben die beiden Bindegewebsarten auch färbereiche Eigenarten. HE-gefärbte Schnitte zeigen ein blasses oder zart blau getöntes (= lockeres Stroma) und ein deutlich rotes Bindegewebe (= dichteres Bindegewebe). (SCHULTZ-BRAUNS 1933).

Die Beobachtung, daß sich das Stroma des Fibroadenoms aus zwei verschiedenen Anteilen zusammensetzt, bestätigen auch KURU (1909), RIBBERT (1914), SEMB (1928), GUETHERT (1938), ROSE (1942) und GESCHICKTER (1948). Das lockere, zellreiche Bindegewebe liefert das Stroma junger, wachsender Tumoren, hyalinisiertes Stroma

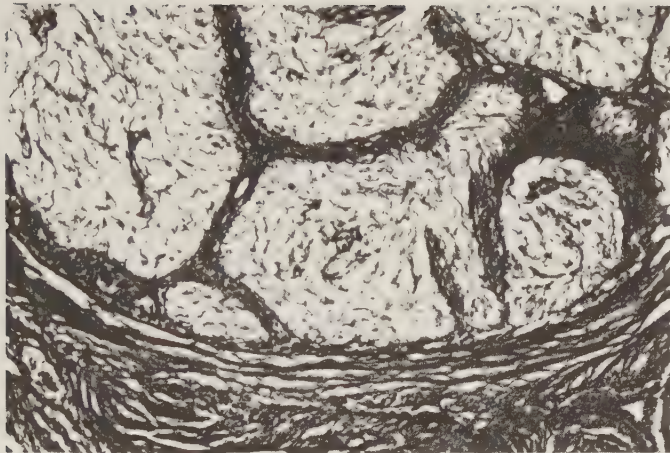


Abb. 11: Randgebiet eines Fibroadenoma intracaniculare nach Versilberung. Dunkle Epithelbänder, helles Mantelgewebe und am unteren Rand kapselartig komprimiertes Bindegewebe. Form., Paraffin, Gomori, Vergr. 230 x. (J.-Nr. 2116/68)

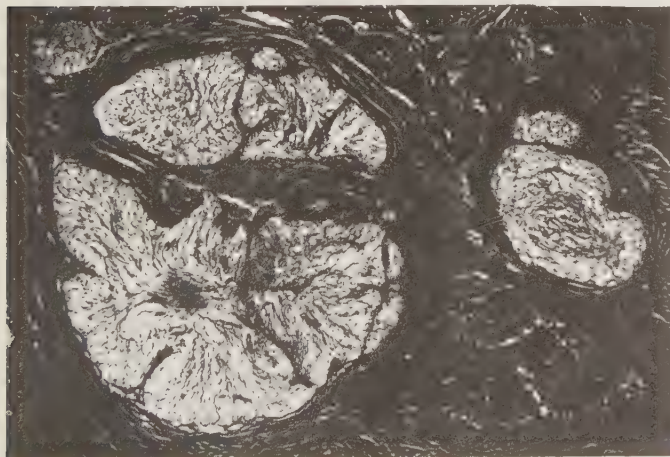


Abb. 12: Frische knotige Verquellung des Bindegewebes in einem Fibroadenom. Daneben in schwarzer Farbe ausgedehnte Sklerosierungen im Tumor. Form., Paraffin, Gomori, Vergr. 70 x. (J.-Nr. 2116/68)

kennzeichnet lang bestehende Geschwülste (LEWIS und GESCHICKTER 1934, BONSER 1961).

PRETL (1947) zieht aus seinen Untersuchungen über das Fibroadenom den Schluß, daß die epithelialen Bestandteile im Tumor im jugendlichen Alter überwiegen, während das Stroma im Alter mehr und mehr an der Wucherung teilhat.

Zur Erleichterung der Übersicht sind die eigenen Ergebnisse über das Verhalten des Stromas in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Tab. 7: Das Bindegewebe der untersuchten Fibroadenome.

Alters- Gruppe	helles und zellreiches BG +)	fibröses und zell- armes BG+)	helles zell- reiches BG +)	fibröses und zell- reiches BG +)	helles BG +)	zellrei- ches BG +)	fibröses BG +)	zellarmes BG +)
15 - 19	28	1	1	4	28	28	4	1
20 - 24	60	3	5	15	65	60	19	6
25 - 29	45	7	3	13	48	46	19	9
30 - 34	32	13	4	21	34	34	33	13
35 - 39	22	17	4	15	26	26	29	18
40 - 44	20	33	12	13	25	24	42	33
45 - 49	11	11	2	10	13	14	19	12
50 - 54	4	6	2	4	4	5	7	6
55 - 59	2	6	1	4	2	4	8	8
60 - 64	0	1	0	1	1	1	2	1
65 - 69	1	2	0	1	1	3	3	2
70 - 74	0	0	0	0	0	0	0	0
75 - 79	0	0	0	0	0	0	0	0
80 - 84	1	0	0	1	1	1	1	0
ohne Al- tersanga- be	6	1	1	2	6	6	4	3
Summe	232	101	35	109	254	252	190	112

+) BG = Bindegewebe

Das helle, zellreiche Bindegewebe findet man vor allem in Fibroadenomen junger Frauen. Dieser Anteil des Stromas im Fibroadenom entspricht dem Mantelgewebe der Drüsenläppchen und ist durch eine Transparenz dieser geweblichen Komponente morphologisch charakterisiert. Der Zellgehalt kann wechseln. Gelegentlich finden sich auch kernarme Zonen oder Streifen kollagener Fibrillen. In der Altersgruppe 20 - 24 Jahre sieht man bei einer Absolutzahl von 68 in 60 Fällen diese Form des Stromas. Bis zum 44. Lebensjahr erfolgt eine Abnahme in der Verteilung der Fälle und danach zeigen bei absolut 53 Fällen lediglich 19 Fibroadenome ein Bindegewebe der beschriebenen Beschaffenheit. Fibröses, zellarmes Bindegewebe ist charakterisiert durch eine Abnahme an Zellen und eine stärkere Verfaserung des Stromas. Es findet sich vorwiegend in der Altersgruppe der 40 - 44-jährigen Frauen (33 Fälle). Abbildung 13 stellt die beiden Stromaformen, d.h. das lockere, zellreiche und das fibröse, zellarme Bindegewebe, gegenüber und zeigt eindrucksvoll, daß die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen über das Verhalten des Bindegewebes im Fibroadenom mit der Literatur übereinstimmen.

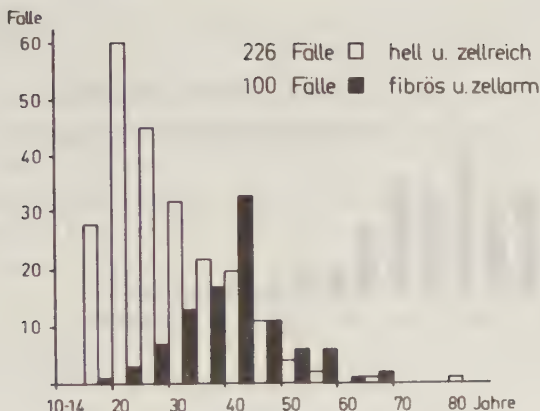


Abb. 13: Gegenüberstellung des hellen, zellreichen und fibrösen, zellarmen Bindegewebes.

Wenn das Stroma im Fibroadenom überwiegend durchsaffet ist, stellenweise aber auch zellärmeres, dichteres Bindegewebe enthält, dann bezeichnen wir es als lockeres, zellarmes Bindegewebe. Der Hauptanteil dieser Bindegewebsart zeigt sich mit 12 Fällen in der Altersgruppe 40 - 44 Jahre. Man könnte diese Tatsache so deuten, daß in der genannten Altersgruppe gehäuft Fibroadenome anzutreffen sind, in denen sowohl frische als auch ältere Tumorpartien bestehen (Abb. 14). Flächenhafte Vermehrung der kollagenen Fibrillen mit gelegentlichen zellreichen Bezirken stellt das fibröse, zellreiche Stroma dar. Vom 20. Lebensjahr an bis zum 49. Lebensjahr treten in den Fibroadenomen derartige Bezirke auf. Ein Häufigkeitsmaximum mit 21 Fällen sieht man in der Altersgruppe 30 - 34 Jahre.

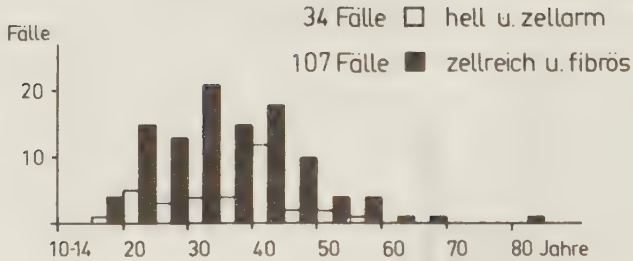


Abb. 14: Vergleich des hellen, zellarmen Bindegewebes mit dem fibrösen, zellreichen Bindegewebe.

Ein Vergleich der beiden zuletzt genannten Formen des Bindegewebes zeigt, daß das fibröse, zellreiche Bindegewebe öfter anzutreffen ist als das helle, zellarme Bindegewebe (107 : 34).

Das altersbezogene Auftreten von hellem, fibrösem, zellreichem und zellarmem Stroma im eigenen Untersuchungsmaterial stimmt mit den oben genannten Autoren überein. In Fibroadenomen junger Frauen herrscht helles, zellreiches Bindegewebe vor, wohingegen das Bindegewebe in Fibroadenomen älterer Frauen fibrös und zellarm ist.

3.9.3. Epithel- und Bindegewebskombinationen

Vier Kombinationen von epithelialen und mesenchymalen Bestandteilen wurden ermittelt. Es handelt sich

dabei um folgende:

- a) Atrophie des Epithels und lockeres Stroma
(Abb. 15),
- b) atrophisches und schmales Epithel (Abb. 16),
- c) schmale Gänge und Atrophie des Epithels
(Abb. 17) und
- d) ektatische Gänge, Microcysten und Sekretion
(Abb. 18).

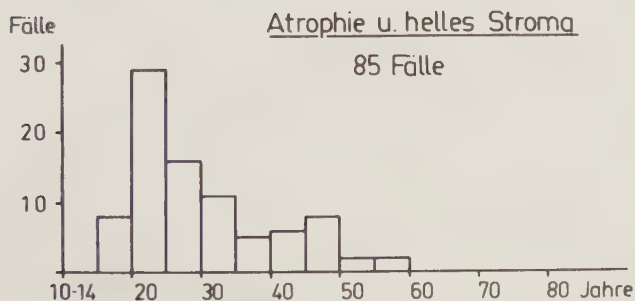


Abb. 15: Atrophisches Epithel und lockeres Bindegewebe

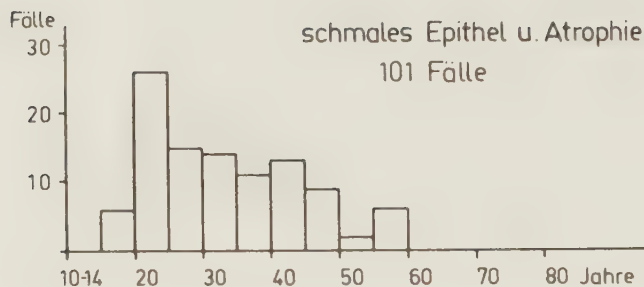


Abb. 16: Schmales und atrophisches Epithel

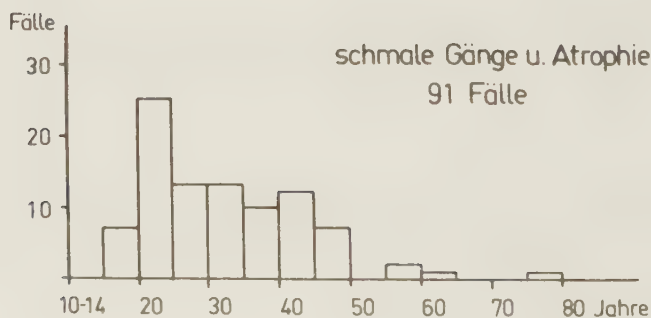


Abb. 17: Schmale Gänge und atrophisches Epithel

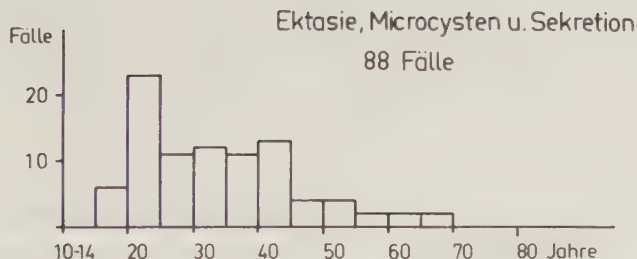


Abb. 18: Ektatische Gänge, Microcysten und Sekretion

Es fällt auf, daß sich diese vier Koinzidenzen vorwiegend in Fibroadenomen jüngerer Frauen finden. Die Altersgruppe 20 - 24 Jahre liefert die meisten Fälle. Beim schmalen Epithel, lockerem Stroma und schmalen Gängen handelt es sich ohnehin um Bestandteile des Fibroadenoms bei jungen Frauen. Atrophisches Epithel weist auf eine starke Wucherung bzw. Aufquellung des Bindegewebes hin, wie das vor allem in Fibroadenomen junger Frauen und bei schnellem Wachstum der Tumoren der Fall ist. Sekret in den Cysten drückt eine gesteigerte Proliferation aus und fügt sich in das Gesamtbild gut ein.

3.3.4. REGRESSIVE VERÄNDERUNGEN AM BINDEGEWEBE

1. Hyalinose

Die häufigste Veränderung am Stroma des Fibroadenoms ist die hyaline Fibrose (= Sklerose) der Bindegewebsfasern. Die untersuchten Fälle zeigen diffuse Hyalinose in 83 Fibroadenomen (Abb. 19), wobei der Beginn der Sklerosierung eindeutig im dichteren Stroma des Fibroadenoms, also um die Kapillaren lokalisiert ist, und nicht im subepithelialen Bindegewebe seinen Anfang nimmt.

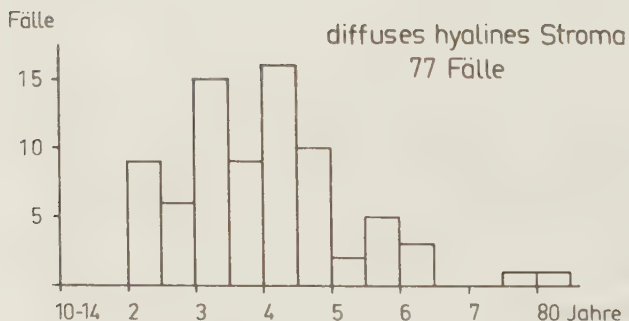


Abb. 19: Diffuse Hyalinose des Stromas
(77 Fälle)

Sogar in den vollständig sklerosierten Fibroadenomen kann ein geringer Unterschied der Hyalinisierung des lockeren, subepithelialen Stromas und des Bindegewebes festgestellt werden, das in den tieferen Stromaschichten liegt.

Verdickung der Bindegewebsfasern, Kernarmut, Homogenisierung und intensive rote Färbung mit Eosin kennzeichnen die veränderten Fasern.

2. Verkalkung

Drei herdförmige Verkalkungen in vollständig hyalinisierten Fibroadenomen aus dem eigenen Untersuchungsmaterial entsprechen der in der Literatur geäußerten Meinung (SCHULTZ-BRAUNS 1933, HAAGENSEN 1956), daß in sklerosierten Fibroadenomen nicht selten auch Verkalkungen auftreten.

3. Hämorrhagischer Infarkt

Weitere regressive Veränderungen bestehen in Infarkt-Blutungen (6 Fälle) und Zellinfiltraten (28 Fälle). Mehrere Autoren äußern sich zu den verschiedenen Formen regressiver Veränderungen wie Verkalkung, Infarkt, Sklerose, Hämorrhagie (KURU 1909, SEMB 1928, SCHULTZ-BRAUNS 1933, ROSE 1942, GESCHICKTER 1948, WILIS 1948, HAAGENSEN 1956, SHACKELFORD 1968, LEIS 1970), Verfettung, Ablagerung von Hämosiderin, Narbenbildung (SCHULTZ-BRAUNS 1933), Knorpel- und Knochenmetaplasie (CUTLER 1961).

DYKE (1926) beschreibt bei einer 50 Jahre alten Frau einen verknöcherten Tumor der Brustdrüse, der mikroskopisch zwei Zellarten aufweist: Große Spindelzellen

oder Rundzellen mit retikulärem Kern und Riesenzellen mit vielen kleinen und stark gefärbten Kernen. Das Gewebe ist in einigen Bezirken ossifiziert. Der Autor deutet diesen ungewöhnlichen Befund als ein total ossifiziertes Fibroadenom oder als Teratom, wobei zu vermerken ist, daß teratoide Blastome in der Mamma bisher nicht beschrieben wurden.

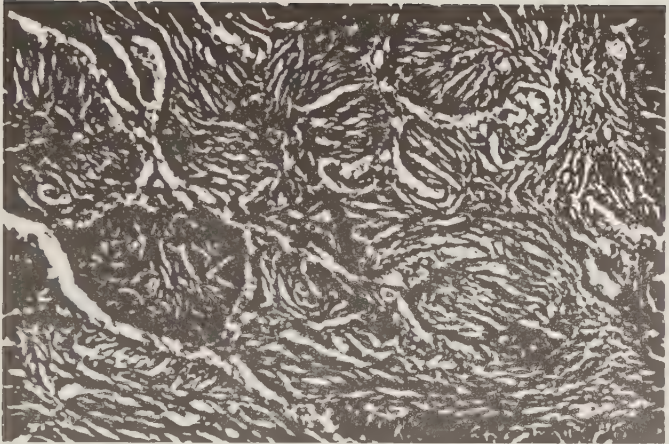


Abb. 20: Fibroadenoma pericanaliculare. Versilberung und Darstellung von hellem Mantelgewebe und von Verdichtungszone des Bindegewebes. (J.-Nr.2363/69) Form., Paraffin, Gomori, Vergr. 70 x.



Abb. 21: Sklerosiertes Fibroadenom mit Ausbildung kollagener Fibrillen im Stroma und Epithelatrophie. (J.-Nr. 2116/66) Form., Paraffin, Gomori, Vergr. 70 x.

3.9.5. SONDERFORMEN IM FIBROADENOM

1. Gravidität

Im Schrifttum herrscht Einstimmigkeit darüber, daß bereits vorhandene Fibroadenome während der Schwangerschaft oder Laktation einem schnelleren Wachstum unterliegen, sich vergrößern und danach wieder kleiner werden können (SCHULTZ-BRAUNS 1933, LEWIS und GESCHICKTER 1934, MORAN 1935, GESCHICKTER und LEWIS 1938, GESCHICKTER 1948, COPELAND und GESCHICKTER 1950, INGLEBY und GERSHON-COHEN 1960).

GESCHICKTER (1948) sieht in der Größenzunahme der Fibroadenome während der Gravidität und Laktation eine Reaktion des Tumors auf hormonelle Einflüsse. Generell bieten sich im Fibroadenom während der Schwangerschaft und Laktation die gleichen mikroskopischen Veränderungen wie im umgebenden normalen Mammagewebe (WILLIS 1948).

Die Veränderungen der Schwangerschaft und Laktation im Fibroadenom sind von GESCHICKTER und LEWIS (1938) genauestens beschrieben.

Das erste Drittel der Schwangerschaft ist durch fortschreitende Proliferation, Verzweigung und Verdoppelung der Terminal-Tubuli und Wucherung des Bindegewebes gekennzeichnet. Die kleinen, ovalen Epithelzellen mit wenig Cytoplasma und dichten Kernen zeigen relativ viele Mitosen. Um die Tubuli angeordnete Fibroblasten weisen aktives Wachstum auf; zahlreiche Lymphozyten durchsetzen die Bindegewebsfasern. Bis zum zweiten Drittel der Schwangerschaft nehmen die Anzahl der sprossenden Tubuli und die Menge des periductalen Bindegewebes stetig zu.

Im mittleren Drittel der Gravidität haben sich die neu entstandenen Tubuli zu großen Läppchen gruppiert und das umgebende Bindegewebe hat abgenommen. Rundzellinfiltration fehlt in diesem Zeitraum. Einige Tubuli sind dilatiert und vereinzelt befinden sich Sekretvakuolen in den Epithelzellen. Die Bindegewebswucherung kann in dieser Phase fortschreiten. Lobuli mit erweiterten Acini beherrschen das Bild im letzten Schwangerschaftsdrittel. Man trifft jetzt häufig Sekretvakuolen in den Epithelzellen an. In dem Maße wie die Lobuli an Größe zunehmen verschwindet das Bindegewebe.

2. Laktation

Im Stadium der Laktation zeigt das Stroma die Tendenz zur Involution. Charakteristische Merkmale dieses Vorganges sind die Hyalinisierung und die myxomatöse Degeneration des Bindegewebes. Die Acini sind erweitert und das Bindegewebe beginnt zu proliferieren. Nach der Laktation kollabieren die Tubuli und die Epithelzellen atrophieren zu einer einzigen Lage inaktiven Epithels.

3. Infarkte während der Gravidität und Laktation

Infarkte während der Schwangerschaft oder Laktation treten selten auf. WILKINSON und GREEN (1964) fanden bei zehn gutartigen Mammatumoren Infarkte. Es handelte sich dabei um sechs Adenome und zwei Fibroadenome. Die Frauen waren ohne Ausnahme jung (16 - 26 Jahre) und entweder gravide oder in der Laktationsperiode.

WILKINSON und GREEN (1964) erklären die Infarkte so: Da in der Gravidität und Laktation die Ernährung größer ist als im nicht graviden Brustdrüsengewebe, kommt es zum Infarkt und zu einer gesteigerten vaskulären Insuffizienz wahrscheinlich in Folge eines gesteigerten Metabolismus. HASSON und POPE (1961) schließen sich dieser Deutung an. Auch HAAGENSEN (1971) sieht in den Infarkten während der Schwangerschaft oder Laktation eine Folge unzulänglicher Blutversorgung des Mammagewebes in physiologisch sehr aktiven Stadien.

Bei dieser metabolischen Deutung der Infarkte bleiben die naheliegenden mechanischen Einflüsse unberücksichtigt, denen ein Fibroadenom in Gravidität und Laktation unterliegt. Die Größenzunahme eines solchen Tumors unter hormonaler Stimulation führt notwendigerweise zu Kompressionserscheinungen der Venen und Venolen. Dadurch kann der venöse Abstrom des Blutes verhindert werden, so daß aus diesen Vorgängen hämorrhagische Nekrosen resultieren. Eine weitere Studie über den Wandel der Fibroadenome in Gravidität und Laktation liegt von MORAN (1935) vor:

Im ersten Drittel hat sich das Fibroadenom folgendermaßen verändert: Reifende Lobuli, zahlreiche Mitosen, wucherndes Epithel und Sekrettropfen in Acini und Gängen bestimmen das morphologische Bild. Die Sekretionsaktivität wird in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft auffallender. Die Blutzufuhr nimmt zu, Acini und Gänge vergrößern sich und sind mit Eiweiß, Fettkügelchen und Kolostrumkörpern angefüllt. Die Sekretzellen nehmen an Größe zu und

durch die Sekretkugeln innerhalb der Zellen werden die Kerne gegen die Basalmembran gepreßt. Das Bindegewebe ist weniger geworden und schließlich findet man es nur noch als dünne Bänder zwischen den Lobuli und Acini.

Während der Laktation sind die Gänge und Acini erweitert und mit Sekret gefüllt, besitzen jedoch keine Kolostrumkörperchen mehr.

Auf die Stillperiode folgt die Involution des fibroadenomatösen Gewebes. Die Acini sind jetzt kleiner, die Epithelzellen atrophisch, die Sekretmenge nimmt ab und die Lobuli kollabieren. Das periductale und periacinöse Bindegewebe beginnt stellenweise wieder zu proliferieren.

4. Residuallaktation

Gelegentlich bleibt eine sog. Residuallaktation über mehrere Jahre bestehen.

Bei Untersuchungen von 1521 Mammatumoren fand KILGORE (1929) über sechs Prozent (= 96 Fälle) gutartige Tumoren, die während der Schwangerschaft bzw. kurz danach oder während der Laktation entstanden waren. KILGORE (1929) stellte zudem fest, daß sich 4,5 % aller Mammatumoren in Verbindung mit der Mammaaktivität bilden.

5. Carcinomatöse oder sarkomatöse Entartungen während der Gravidität oder Laktation

Mitunter können durch die Schwangerschaft induzierte carcinomatöse oder sarkomatöse Umbildungen auftreten.

COPELAND und GESCHICKTER (1950) fanden Carcinome in zwei laktierenden Fibroadenomen. ADAIR und HERRMANN (1946) äußern, daß sich ein Adenosarkom aus einem Fibroadenom entwickeln kann, wobei sie die Gravidität oder Laktation als auslösenden Faktor betrachten. In Fibroadenomen können sich während der Schwangerschaft oder Laktation Umformungen derart ergeben, daß ein reines Adenom entsteht (LE GAL 1961). Die Drüsen im Fibroadenom beginnen zu wuchern und die Ductuli erweitern sich. Das Fasergewebe hat ödematösen Charakter und die kollagenen Fibrillen treten in den Hintergrund. Die Ductuli, die von kubischen und basophilen Zellen umsäumt sind, können geringe Sekretionsaktivität zeigen.

6. Eigene Ergebnisse

Bei den eigenen Fällen handelt es sich um vier Fibroadenome während der Schwangerschaft, ein Fibroadenom in der Laktationsperiode und ein Fibroadenom nach der Laktation. Ein Fibroadenom zeigt Residuallaktation.

Tab. 8: Morphologie der untersuchten Fälle während der Gravidität, Laktation und Postlaktation.

<u>ART DES TUMORS</u>	<u>ALTER</u>	<u>MENS</u>	<u>MORPHOLOGISCHE MERKMALE</u>
a) <u>Gravidität</u>			
Fibroadenoma intra canalicular	33	2	ektatische Gänge, mehrschichtiges Epithel
Adenoma purum	21	-	starke Sekretion, sehr drüsenreich, helles, zellreiches Stroma, schmales Epithel, Mikrocysten
Adenoma purum	20	5	ektatische Gänge, Mikrocysten, schmales Epithel, helles, zellreiches Stroma, z.T. zellarmes Stroma
Adenoma purum	27	5	ektatische Gänge, Mikrocysten, schmales Epithel, helles, zellarmes Stroma

<u>ART DES TUMORS</u>	<u>ALTER</u>	<u>MORPHOLOGISCHE MERKMALE</u>
-----------------------	--------------	--------------------------------

b) Laktation

Fibroadenoma intra- und peri- canaliculare	28	Sekretion, schmales Epithel, eosinophile Metaplasie, ek- tatische Gänge, Microcysten, fibröses, zellarmes Stroma
--	----	---

c) Postlaktation

Fibroadenoma intra- und peri- canaliculare	25	schmale Gänge, Microcysten, schmales Epithel, wenig Sekretion, auffallend viel Atrophie des Epithels, pro- liferierendes Epithel, hel- les, zellreiches Stroma, deutliches Kapillarmuster
--	----	---

d) Residuallaktation

Fibroadenoma intra- und peri- canaliculare	24	ektatische Gänge, schmales Epithel, papilläre Epithel- proliferationen, helles und fibröses Stroma, z.T. zellreiches Stroma
--	----	---

3.9.6. CARCINOM UND SARKOM BEIM FIBROADENOM

1. Carcinomatöse Entartung eines Fibroadenoms

Die Entwicklung eines malignen Tumors auf dem Boden eines Fibroadenoms gehört zu sehr seltenen Befunden (SCHULTZ-BRAUNS 1933, WILLIS 1948, CUTLER 1961, HAA-GENSEN 1971). Aus einem proliferierenden Epithel entwickelt sich das Carcinom, das überwiegend als lobuläres Carcinom auftritt (MC DIVITT, STEWART und FARROW 1967, GOLDMAN und FRIEDMAN 1969). Charakteristisch sind beim lobulären Carcinom die erweiterten und meist vollständig mit Carcinomzellen angefüllten Lobuli. Die Krebszellen besitzen große Kerne, Polymorphie und Zellatypien. Die Tumorzellen haben ein helles Chromatin und unauffällige Kernkörperchen. Das Cytoplasma ist vermehrt, hell eosinophil, fein granuliert und oft vakuolisiert. Solche krebzig entarteten Bezirke innerhalb eines Fibroadenoms finden sich in vier der insgesamt sieben Carcinome, die GOLDMAN und FRIEDMAN (1969) untersuchten. Dabei handelt es sich um Frauen, deren Alter fast 20 Jahre über dem Durchschnittsalter liegt (vgl. Abb. 2).

Tab. 9: Angaben zur Carcinomentwicklung aus einem Fibroadenom

AUTOR	JAHR	ZAHL DER FIBROADENOME	ALTER	CARCINOMTYP DES ENTARTETEN FIBROADENOMS
HARRINGTON u. MILLER	1940	15	31-69	Adenocarcinom
ROSE	1942	4	38-60	3 Adenocarcinome; 1 teils solides, teils adenomatöse Carcinom
SMITH	1949	1	45	intraductales Carcinom
AUSTIN und FIDLER	1953	1	41	Adenocarcinom; sah aus wie ein Plattenepithel- carcinom
KELLET und MARTIN	1957/58	1	55	Adenocarcinom
BONSER	1961	1	38	kein bestimmter Typ angegeben
MC DIVITT, STEWART und FARROW	1967	26	23-62	16 lobuläre Car- cinome, 10 ductal Carcinome
SMITH und TAYLOR	1969	1	-	Carcinom mit Knor- pelmetaplasie
GOLDMAN und FRIEDMAN	1969	7	28-58	4 lobuläre Carci- nome, 3 ductale Carcinome

Die folgende Tabelle bezieht sich auf Aussagen zur Häufigkeit der Carcinome in Fibroadenomen.

Tab. 10.: Häufigkeit von carcinomatös entarteten Fibro-
adenomen.

AUTOR	JAHR	GESAMTZAHL	CARCINOME IN FIBROADENOMEN	CARCINOME IN %
DE QUERVAIN	1908	20 Fibro- adenome	2	10 +)
KURU	1909	-	1	-
PECK und WHITE	1922	136 benigne Mammatumoren	2	1,4 +)
PRASS	1930	617 Carcinome	1	0,16 +)
JUNGE	1932	67 Carcinome	2	2,9 +)
DE CHOLNOKY	1939	270 Fibro- adenome	1	0,37 +)
ROSE	1942	302 Carcinome	4	1,3 +)

+) aus den Angaben errechnete Prozentzahlen.

Die Angaben von SQUARTINI, LOTTI und BIANCIFIORI (1953) und SHACKELFORD (1968) über die Häufigkeit einer Entartung eines Fibroadenoms in ein Carcinom sind mit etwa 15 % im Vergleich zu anderen Autoren ungewöhnlich hoch.

2. Gleichzeitiges Vorkommen von Carcinom und Fibroadenom

Über Fälle, in denen neben einem Fibroadenom ein Carcinom auftritt, berichten GUETHERT (1938), DE CHOLNOKY (1939), GRUBER (1948) und BERNICZEI und LAPIS (1959). SCHULTZ-BRAUNS (1933) und HAAGENSEN (1971) halten ein gleichzeitiges Auftreten eines Carcinoms neben einem Fibroadenom für wahrscheinlicher als eine Entartung eines Fibroadenoms in ein Carcinom. SEMB (1928), FRANGENHEIM (1930) und HAAGENSEN (1971) finden unter ihren Fällen kein Beispiel einer Carcinomentwicklung in einem Fibroadenom. Eine maligne Entartung eines Fibroadenoms in ein Carcinom ist bei den eigenen Fällen nicht festgestellt worden.

3. Entartung eines Fibroadenoms in ein Sarkom

Wesentlich häufiger als eine carcinomatöse Veränderung im Fibroadenom soll die Entartung eines Fibroadenoms in ein Sarkom sein (ROSE 1942, GESCHICKTER 1948). Träger für die maligne Umwandlung des Fibroadenoms in ein Sarkom ist das Bindegewebe. Das gleichzeitige Bestehen präformierter Anteile des Fibroadenoms und die Ausbildung eines Sarkoms hat zu der Bezeichnung Adenosarkom geführt.

Das Adenosarkom wird von einigen Autoren als die maligne Form des Fibroadenoms aufgefaßt. Es setzt sich aus epithelialen und stromalen Bestandteilen zusammen. Gravidität, Laktation oder ein Trauma können ein be-

günstigender Faktor zur Bildung eines Adenosarkoms aus einem bereits länger bestehenden Fibroadenom sein. (SCHREINER und THIBAudeau 1932, ADAIR und HERRMANN 1946). ADAIR und HERMANN (1946) verzeichnen unter 30 Fällen ein Adenosarkom, das auf dem Boden eines Fibroadenoms entstanden war. Histologisch besteht dieser Tumor aus Spindelzellen, die um die Acini und Gänge angeordnet sind. Das Epithel ist durch die proliferierenden bindegewebigen Elemente nahezu obliteriert.

Tab. 11: Beispiele für die Umwandlung eines Fibroadenoms in ein Adenosarkom

AUTOR	JAHR	SARKOM AUS FIBROADENOM	ALTER
SCHMUCKERT	1904	1 Adenosarkom	34
SCHREINER u. THIBAudeau	1932	1 Adenosarkom	58
LLEWELLYN	1947	1 Adenosarkom	78

Eine andere Gruppe der Sarkome, die Fibrosarkome oder Adenofibrosarkome, können sich ebenfalls aus vorher bestehenden Fibroadenomen entwickeln. FOX (1934), der 60 Mammassarkome untersuchte, fand zwei Fibrosarkome, die als Grundlage ein Fibroadenom hatten. Proliferation und Hypertrophie des perilobulären Gewebes und des Epithels der Lobuli herrschte im Sarkom vor: Die Gänge und Drüsen waren größtenteils dilatiert und von einer oder mehreren Lagen großen und aktiven Zellen umsäumt. Gelegentlich konnten Tumorriesenzellen und Rundzellinfiltrate gesehen werden.

Tab. 12: Adenofibrosarkome und Fibrosarkome, die aus Fibroadenomen entstanden sind.

AUTOR	JAHR	FÄLLE	SARKOME IN FIBROADENOMEN
SOPHIAN	1930	15 Sarkome	7 Adenofibrosarkome
MILLER u. MC CARTY	1939	36 Sarkome	24 Fibrosarkome
HILL und STOUT	1942	28 Sarkome	15 Adenofibrosarkome
ADAIR und HERRMANN	1946	7 Sarkome	1 Fibrosarkom, 1 Spindelzellsarkom

Eine seltene Sarkomform ist das Liposarkom. BRECKEN-RIDGE (1954) fand diesen Tumor bei einer 40 Jahre alten Frau. Histologisch sieht man lockeres Gewebe, Lipoblasten und große Sternzellen wechselnder Größe, Riesenzellen und vereinzelte Lymphocyten und Plasmazellen. JACKSON (1962) beschreibt ein Liposarkom bei einer 44 Jahre alten Frau. Der Tumor enthält Fettzellen unterschiedlichen Reifegrades und findet sich neben fibroadenomatösen Bezirken, in denen kleine Rundzellen und gelegentlich Plasmazellen vorliegen.

BINKERT (1924) beobachtete bei einer 39 jährigen Frau einen Tumor, der sich mikroskopisch als Fibrolipoadenoma intracanaliculare myxosarcomatodes xanthomatodes erwies. Auffallend sind der hohe Gehalt an doppellichtbrechendem Fett und zellulärem Hyalin. Neben adenomatösen Partien treten sarcomatöse Bereiche mit zahlreichen, mittelgroßen, polymorphen Spindelzellen in den Vordergrund, deren Kerne chromatinreich und bläschen-

förmig sind. Mitosen und zahlreiche Riesenzellen, deren Protoplasma z.T. hyaline Kugeln, sog. fuchsino-phile Körperchen, enthielt, kommen außerdem vor. Zwei Spindelzellsarkome, die aus Fibroadenomen hervorgingen, beschreibt SAILER (1937). Dichte, verflochtene und parallel angeordnete Bündel von Spindelzellen liegen in einem Bindegewebe von wechselnder Menge. Mitosen und Chromatinüberreichtum der Kerne fehlen.

Zwei Fibroadenome, die zu Riesenzellsarkomen entarteten, erwähnt ENGELBRETH-HOLM (1940). Das Tumorgewebe besteht aus fibroadenomatösem Gewebe und aus einem Gewebe, das Riesenzellen vom Aussehen der Riesenzellen in Knochentumoren enthält. Inseln von knochenähnlichem Gewebe und kleine und größere hämorrhagische Bereiche sind zusätzliche Befunde.

Ein monströses Fibromyxosarkom bei einer 58 Jahre alten Frau wird von REICH (1952) erörtert. Der 10 1/2 Pfund schwere Tumor hatte sich aus einem Fibroadenom über ein Fibromyxom zu dem Fibromyxosarkom entwickelt. Teils zellreiches Bindegewebe, teils Schleimgewebe bildeten die Geschwulst. Maligne Wachstumskriterien wie Polymorphie und Polychromasie der Kerne und gelegentlich Plattenepithelmetaplasie fanden sich bei der Durchmusterung des Schnittes.

Fibroadenome mit sarkomähnlichem Stroma werden nach BOTHAM, MC DONALD und CLAGETT (1958) zu den gutartigen Erkrankungen gerechnet. Sie untersuchten diejenigen Fälle, die als Sarkome deklariert waren, und fanden darunter 22 Fälle, deren Stroma zwar sehr zellreich war und mitotische Kerne hatte, jedoch weder Anaplasie noch Pleomorphie der Stromazellen

aufwies. Außerdem konnten sie als Primärtumor einen fibroadenomatösen Teil erkennen.

Maligne Entartung eines Fibroadenoms sowohl in sarkomatöser als auch carcinomatöser Richtung sowie Herde mit Knorpel und Knochen fand TUDHOPE (1939) bei einer 63-jährigen Frau.

Es folgt eine Zusammenstellung der Autoren, die Angaben zur Häufigkeit über die Umwandlung eines Fibroadenoms in ein Sarkom machten.

Tab. 13: Häufigkeit der Entartung eines Fibroadenoms in ein Sarkom.

AUTOR	JAHR	ZAHL DER FÄLLE	SARKOM AUS EINEM FIBROADENOM
DE QUERVAIN	1908	20	1
RIBBERT	1914	-	1
BIEBL	1927	8 Sarkome	4
SEMB	1928	142 Fibroadenome	2
HARRINGTON u. MILLER	1940	-	24
ROSE	1942	305 maligne Mammatumoren	3

DE CHOLNOKY (1939), BONSER (1961) und OBERMAN (1965) weisen keine sarkomatösen Entartungen auf dem Boden eines Fibroadenoms nach. Gleiches gilt auch für die eigenen Untersuchungen.

3.10. Fibroadenome in der Pubertät

Neben den 348 Fibroadenomen haben wir elf Fibroadenome der Jahre 1960 - 1964 von 13 - 18-jährigen Mädchen histologisch untersucht. Diese Fibroadenome wurden gesondert beurteilt und nicht in die verschiedenen Verteilungsschemata miteinbezogen.

Die Auswertung ergibt vier Fibroadenoma intracanaliculare, drei Fibroadenoma pericanaliculare, drei Fibroadenoma intra- und pericanaliculare und eine juvenile Hyperplasie.

Im Schrifttum finden sich einige Beschreibungen über Fibroadenome bei Mädchen in der Pubertät. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um sehr große, schnell wachsende Fibroadenome, die klinisch an ein Cystosarkoma phyllodes denken lassen. WULSIN (1960) beschreibt die Fibroadenome eines 13- und 14-jährigen Mädchens. Histologisch handelt es sich beim ersten Fall um ein Fibroadenom, wobei man eine juvenile Hypertrophie nicht ausschließen kann. Bei dem 14 Jahre alten Mädchen ergibt die histologische Beurteilung die Diagnose "Mammahypertrophie und -plasie mit einem Adenofibrom".

Über einen weiteren Fall berichten BLOCK und ZLATNIK (1960). Ein 14 Jahre altes Mädchen bemerkte eine übermäßige Vergrößerung beider Brustdrüsen. Bei der Entfernung der Tumoren zeigt sich histologisch eine Hyperplasie des Mammagewebes.

Das Beobachtungsgut von ASHIKARI, FARROW und O'HARA (1971) umfaßt 181 Fibroadenome, von denen sich zwölf bei Mädchen jugendlichen Alters zeigen. Die Autoren begutachten insgesamt 18 Tumoren von 10 - 19-Jährigen.

Die rapide gewachsenen, sehr großen Geschwülste erweisen sich nach der Entfernung histologisch als Fibroadenome vom juvenilen Typ.

Über einen rasch gewachsenen, großen Tumor bei einem 14-jährigen Mädchen berichten MARKOWITZ und HOWELL (1936). Mikroskopisch läßt sich die Geschwulst als Fibroadenom mit myxomatösen Veränderungen diagnostizieren.

Auch HAAGENSEN (1971) erwähnt massive Fibroadenome bei Mädchen in der Pubertät. Er untersucht sieben Fälle bei 12 - 16-Jährigen.

Die Untersuchung der eigenen Fälle erweist sich schwierig, da Fibroadenome, die im jugendlichen Alter auftreten, histologisch einer juvenilen Hypertrophie ähneln (WULSIN 1960). Die elf Fälle bieten das bekannte Bild eines Fibroadenoms. Das Epithel ist überwiegend regelrecht gestaltet, gelegentlich sieht man Proliferation. Eosinophile Metaplasie findet sich in drei Geschwülsten, Plattenepithelmetaplasie ist nicht anzutreffen. Das Stroma liefert ausnahmslos lockeres, zellreiches Bindegewebe und Hyalinose der Bindegewebsfasern ist nicht vorhanden.

3.11. Zur Ätiologie und Pathogenese des Fibroadenoms

Hinsichtlich der Pathogenese des Fibroadenoms sind in den letzten Jahrzehnten keine neuen Erkenntnisse gewonnen worden. Man nimmt noch heute entweder eine primäre Proliferation des Epithels (BENEKE 1901) oder des Bindegewebes an (KURU 1909), oder aber eine Reaktion beider Gewebeanteile (BORST 1902, RIBBERT 1914). Die Ursache für die Entstehung eines Fibroadenoms sehen die meisten Autoren in einer Östrogenstimulation

auf das Gewebe (GESCHICKTER, LEWIS und HARTMAN 1934, OLIVER und MAJOR 1934, SOERENSEN 1938, GESCHICKTER 1948, HAAGENSEN 1956, SHACKELFORD 1968, LEIS 1970).

KIER, HICKEY, KEETTEL und WOMACK (1952) erklären das Entstehen eines Fibroadenoms nicht nur als eine Reaktion des Gewebes auf eine excessive Östrogenstimulation, sondern halten eher das Fehlen eines Antagonisten zum Östrogen wie z.B. das Progesteron für den auslösenden Faktor.

4. CYSTOSARKOMA PHYLLODES

Den Begriff des "Cystosarkoma phyllodes" prägte erstmals JOHANNES MÜLLER 1838. Er gebrauchte den Ausdruck Sarkom nicht im Sinne der bösartigen Bindegewebsgeschwulst, sondern lediglich als Charakterisierung des sehr zellreichen Tumors. "Phyllodes" besagt, daß sich die Bindegewebszüge, abgegrenzt durch die spaltförmigen Drüsen, wie Blätter lamellenartig übereinanderlegen. Das Cystosarkoma phyllodes, eine Sonderform des Fibroadenoma intracanalicular, kann entweder aus einem bestehenden Fibroadenom oder de novo entstehen (LEE und PACK 1931, SCHULTZ-BRAUNS 1933, COOPER und ACKERMANN 1943, ADAIR und HERRMANN 1946, GESCHICKTER 1948, WILLIS 1948, COPELAND und GESCHICKTER 1950, STAHL 1952, VON ALBERTINI 1955, BONSER 1961, OBERMAN 1965, DYER, BRIDGER und TAYLOR 1966, LEIS 1970, HAAGENSEN 1971).

HAAGENSEN (1971) gibt das Vorkommen der Cystosarkoma phyllodes mit 2 - 3 % aller Fibroadenome der Mamma an. In seiner Aufstellung von 84 Fällen (Abb. 22) kann man einen gleichmäßigen Anstieg vom 30. Lebensjahr an beobachten, eine Häufung des Auftretens bei Frauen zwischen 50 - 54 Jahren und danach eine geringe Verteilung. Im jugendlichen Alter findet man das Cystosarkoma phyllodes nur selten.

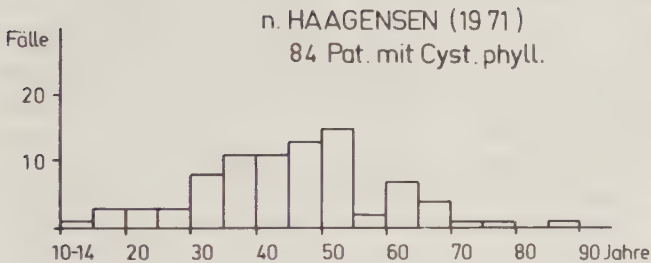


Abb. 22: 84 Cystosarkoma phyllodes (nach HAAGENSEN 1971).

STAHL (1952) sieht dagegen gerade die jungen Mädchen kurz nach der Pubertät als Hauptträgerinnen dieses Tumors an. Generell kann jedoch gesagt werden, daß das Alter der Frauen mit Cystosarkoma phyllodes um etwa 10 Jahre höher liegt als das der Frauen mit Fibroadenomen (OBERMAN 1965, DYER, BRIDGER und TAYLOR 1966).

Das Cystosarkoma phyllodes besitzt einen charakteristischen klinischen Verlauf. Der Tumor besteht zunächst meist mehrere Jahre ohne auffällige Symptome zu zeigen und fängt dann plötzlich an, rasch zu gewaltigem Umfang zu wachsen.

Im Durchschnitt liegt die Größe der Tumoren zwischen

1 - 45 cm im Durchmesser (HAFNER, MEZGER und WYLIE 1962, DYER, BRIDGER und TAYLOR 1966, NORRIS und TAYLOR 1967), jedoch können auch beachtlich größere beobachtet werden.

Die Cystosarkoma phyllodes sind makroskopisch gut abgegrenzt, lassen jedoch mikroskopisch keine Kapsel erkennen. In der Konsistenz sind die Tumoren weicher als die Fibroadenome. Die Schnittfläche ist feucht, grau-gelb oder braun.

Liposarcomatöse Umwandlungen und Knorpel- oder Knochenmetaplasien werden verhältnismäßig oft gefunden (HAFNER, MEZGER und WYLIE 1962, JERNSTROM, LINDBERG und MELAND 1963, OBERMAN 1965, NORRIS und TAYLOR 1967, SMITH und TAYLOR 1969, KAY 1971).

Charakteristisch ist der auffallende Zellreichtum des Stromas. Die Zellen können von wechselnder Größe und Gestalt sein und verleihen so dem Präparat ein sarkomähnliches Aussehen. Maligne Umwandlung ist relativ selten und wird beschrieben von WHITE 1940, ADAIR und HERRMANN 1946, TREVES und SUNDERLAND 1951, ARIEL 1961, HAFNER, MEZGER und WYLIE 1962, OBERMAN 1965, ARONSON 1966, MC DIVITT, URBAN und FARROW 1967, MINKOWITZ, ZEICHNER, DIMAIO und NICASTRI 1968, MC DIVITT und ELLIS 1971.

Bilaterale maligne Cystosarkoma phyllodes sind extrem selten. REICH und SOLOMON (1958), BADER und ISAACSON (1961) und NOTLEY und GRIFFITHS (1965) berichten über derartige Fälle.

REICH und SOLOMON (1958) und BADER und ISAACSON (1961) bringen in ihren Fällen das Entstehen der Tumoren in einen ursächlichen Zusammenhang mit den bestehenden Schwangerschaften der Frauen, die 23 bzw. 22 Jahre

alt sind. Der Fall von NOTLEY und GRIFFITHS (1965) betrifft eine Frau nach der Menopause.

Cysten, die in Größe und Zahl variieren, gehören zum typischen histologischen Bild des Cystosarkoma phyllodes. Oft sind sie mit polypösen Epithelwucherungen fast vollständig ausgefüllt oder enthalten ein gelatineartiges Sekret (STAHL 1952).

Ein buntes Bild liefert das Stroma der Geschwülste. Neben Stellen mit Zellreichtum kommen Areale von mehr oder minder stark hyalinisiertem Bindegewebe vor (SCHULTZ-BRAUNS 1933) oder ödematös aufgelockertes Stroma mit myxomatöser Umwandlung (STAHL 1952).

Das Epithel im Cystosarkoma phyllodes unterscheidet sich gewöhnlich von dem im Fibroadenom nicht. Es ist kubisch und zweireihig oder zylindrisch (GEIST und WILENSKY 1915, GESCHICKTER 1948, COPELAND und GESCHICKTER 1950, MC DIVITT, URBAN und FARROW 1967). Plattenepithelmetaplasie wird gelegentlich gefunden (BORST 1902, ADAIR und HERRMANN 1946, BADER und ISAACSON 1961, MC DIVITT, URBAN und FARROW 1967, NORRIS und TAYLOR 1967).

Einen Einfluß auf die Entstehung eines Cystosarkoma phyllodes sollen auch Schwangerschaft und Laktation haben (ADAIR und HERRMANN 1946, GOODALL und CURRAN 1953, DYER, BRIDGER und TAYLOR 1966), obwohl auch Fälle berichtet werden, bei denen sich hormonelle Einflüsse nicht morphogenetisch ausgewirkt haben. MC DONALD und HARRINGTON (1950) beschreiben ein Cystosarkoma phyllodes bei einem Mädchen, das noch nicht menstruiert hatte, und bei einer Frau elf Jahre nach der Menopause. Die Autoren ziehen aus weiteren beobachteten Fällen den Schluß, daß die Schwangerschaft

nicht unbedingt als auslösender Faktor zur Bildung eines Cystosarkoma phyllodes angesehen werden kann. Der morphologische Aspekt des Cystosarkoma phyllodes im eigenen Untersuchungsmaterial von neun Fällen entspricht den Angaben im Schrifttum. In der Mehrzahl sind die Epithelzellen normal zweireihig und kubisch, vereinzelt proliferieren sie und stülpen sich papillär in das Lumen der Gänge vor. Sekret in den Cysten findet sich bei einem Drittel der untersuchten Fälle. Seltene Befunde sind Atypie der Stromazellen, eosinophile Metaplasie, atrophisches Epithel, Zellinfiltrate und Infarkt-Blutungen.

5. Adenoma purum

Im Vergleich zum Fibroadenom kommt das reine Adenom der weiblichen Brustdrüse selten vor (SCHULTZ-BRAUNS 1933, VON ALBERTINI 1955, LE GAL 1961, CUTLER 1961, LEIS 1970). Es handelt sich wie beim Fibroadenom um einen gutartigen Tumor der Mamma, der hauptsächlich bei Frauen im jugendlichen Alter auftritt. Selten ist das Vorkommen in der Pubertät und beim Manne erscheint das Adenom überhaupt nicht (SCHULTZ-BRAUNS 1933).

Kennzeichen des Adenoma purum ist das Überwiegen des Epithels (GROSS 1879, RIEBERT 1914, SCHULTZ-BRAUNS 1933, DE CHOLNOKY 1939, VON ALBERTINI 1955, LE GAL 1961, CUTLER 1961). Die faserigen Strukturen sind auf ein Minimum reduziert, so daß die Drüsen dicht nebeneinander liegen und sich teilweise berühren. Der histologische Aufbau des reinen Adenoms entspricht dem einer laktierenden Mamma vollkommen (SCHULTZ-BRAUNS 1933) und so findet sich in den reinen Adenomen fast stets Sekretion.

Am häufigsten findet sich ein reines Adenom in der Schwangerschaft oder Laktation. Fälle von Adenoma purum in der Gravidität oder Laktation werden in der Literatur erwähnt von BOOTHE (1925), KILGORE (1929) und MORAN (1935).

Unter den eigenen Fällen finden sich sechs reine Adenome, wobei drei während der Schwangerschaft aufgetreten waren. Im Kapitel 3.9.5. sind diese Fälle bereits beschrieben worden. Die restlichen drei Adenome zeigen das typische morphologische Bild reiner Adenome: Die Drüsen sind erweitert, Sekret befindet sich verein-

zelt in den Lumina und das Bindegewebe ist zu schmalen Bändern zwischen den Alveolen reduziert. In dem einen Adenom sind eosinophile Metaplasie und kleine papilläre Epithelproliferationen zu sehen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer morphologischen Studie über die Formen des Fibroadenoma mammae wurden insgesamt 348 Fibroadenome aus einem Zeitraum von fünf Jahren (1967 - 1971) histologisch untersucht und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

1. Nach dem Schrifttum ist das Fibroadenom der häufigste, gutartige Tumor der weiblichen Brustdrüse.
2. Am häufigsten ist das Fibroadenom in der Altersgruppe 20 - 24 Jahre. Ein zweiter Gipfel liegt im Bereich von 40 - 44 Jahren und nach dem 50. Lebensjahr ist das Vorkommen gering. Die Altersskala reicht von 21 - 82 Jahre. Das durchschnittliche Alter beträgt 33,3 Jahre.

Ein Vergleich der eigenen Fälle mit zwei Beispielen aus der Literatur ergibt nach Anwendung des CHI-QUADRAT-Tests bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 1\%$ signifikante Unterschiede, wobei sich die Ergebnisse der eigenen Fälle mit denen von HAAGENSEN (1971) nahezu decken.

3. Hinsichtlich einer rassischen Verteilung kann nach den eigenen Studien keine Aussage gemacht werden. Nach dem Schrifttum kommen diese Tumoren bei Negerrinnen häufiger und fünf Jahre früher als bei weissen Frauen vor.
4. Etwa die Hälfte der Fibroadenome haben eine Größe von 1 - 2 cm im Durchmesser. Fast sechs Prozent sind multipel.
5. Die Fibroadenome sind scharf abgegrenzte, innerhalb des Brustdrüsengewebes gut verschiebbliche Geschwülste. Sie wachsen im allgemeinen langsam. Sie sind

kugelförmig und haben eine grau-weiße Schnittfläche. Die Konsistenz ist entweder weich und gummiartig oder hart.

6. Man unterscheidet zwei Typen des Fibroadenoms; das Fibroadenoma intracanaliculare und pericanaliculare. Häufig finden sich beide Formen im gleichen Tumor. Die Mehrzahl der eigenen Fälle fällt in die Gruppe der Mischform von pericanaliculärem und intracanaliculärem Fibroadenom. Es folgen die reinen intracanaliculären Fibroadenome und dann die pericanaliculären. Cystosarkoma phyllodes, Adenoma purum und andere Mischtypen sind selten vertreten.
7. Das Epithel der Fibroadenome ist in der Regel kubisch und zweireihig. Abweichungen dieses Befundes bestehen in papillären Epithelproliferationen, eosinophilen Metaplasien, Sekretion und Atrophie des Epithels. Diese Befunde kommen hauptsächlich bei Frauen jüngeren Alters vor.
8. Das Stroma des Fibroadenoms setzt sich aus zwei verschiedenen Formen zusammen: Dem lockeren und dem dichteren Bindegewebe.
Junge, wachsende Tumoren haben lockeres Bindegewebe, während man dichteres Bindegewebe vorwiegend in lang bestehenden Tumoren antrifft.
9. Die häufigste regressive Veränderung des Stromas zeigt sich in einer Sklerose der Bindegewebsfasern. Verkalkungen und hämorrhagische Infarkte finden sich in wenigen Fällen.
10. Während der Gravidität und Laktation können bereits bestehende Fibroadenome schneller wachsen. Die mikroskopischen Veränderungen der Fibroadenome in der Schwangerschaft oder Laktation entsprechen denen des normalen Mammagewebes.

11. Eine carcinomatöse oder sarkomatöse Entartung auf dem Boden eines Fibroadenoms findet sich ganz selten (1 - 3 %). Maligne Entartungen wurden im eigenen Untersuchungsmaterial nicht beobachtet.
12. Die gesondert untersuchten elf Fibroadenome, die in der Pubertät auftraten, ähneln mikroskopisch der juvenilen Hypertrophie.
13. Neue Anschauungen über die Pathogenese des Fibroadenoms sind in den letzten Jahrzehnten nicht entwickelt worden. Noch heute gelten die zwei Thesen der primären Epithel- oder der primären Stromareaktion.
14. Das Cystosarkoma phyllodes ist eine Sonderform des intracanaliculären Fibroadenoms. Eine Vergrößerung der Epithelspalten und ein zellreicheres Stroma unterscheiden es histologisch vom Fibroadenom.
15. Das Adenoma purum ist selten. Es handelt sich ebenfalls um einen gutartigen Tumor der weiblichen Brustdrüse bei jüngeren Frauen. Charakteristisch ist das Überwiegen des epithelialen Bestandteils und der Mangel bzw. das Fehlen der bindegewebigen Komponente. In der Schwangerschaft oder Laktation entwickelt sich dieser Tumor am häufigsten.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAIR, F. E. and J.B. HERRMANN:
Sarcoma of the breast. Surgery 19, 55 - 73 (1946)
2. ALBERTINI, A., v.:
Histologische Geschulst Diagnostik. Thieme Verlag,
Stuttgart 1955
3. ARCHER, F. and M. OMAR:
Pink cell (oncocystic) metaplasia in a fibroadenoma
of the human breast: electronmicroscope observations.
Amer.J. Path. 99, 119 - 124 (1969)
4. ARIEL, L.:
Skeletal metastases in cystosarcoma phylloides.
Arch. Surg. 82, 275 - 280 (1961)
5. ARONSON, W.:
Malignant cystosarcoma phyllodes with liposarcoma.
Wis. med. J. 65, 184 - 187 (1966)
6. ASHIKARI, R., J.H. FARROW and J. O'HARA:
Fibroadenomas in the breast of juveniles.
Surg. Gynec. Obstet. 132, 259 - 262 (1971)
7. AUSTIN, W.E. and H.K. FIDLER:
Carcinoma developing in fibroadenoma of the breast.
Amer. J. clin. Path. 23, 688 - 690 (1953)

8. BADER, E. and C. ISAACSON:
Bilateral malignant cystosarcoma phyllodes.
Brit. J. Surg. 48, 519 - 521 (1961)
9. BENEKE, R.:
Über die Adenofibrome der Mamma.
Verh. dtsch. Ges. Path. 4, 205 - 215 (1901)
10. BERKA, F.:
Zur histologischen Charakteristik der fibroepithelialen Mammatumoren.
Beitr. path. Anat. 53, 284 - 323 (1912)
11. BERNICZEI, M. and K. LAPIS:
Beiträge zur Klinik und Pathologie des Brustdrüsenfibroadenoms.
Zbl. Chir. 84, 1405 - 1410 (1959)
12. BIEBL, M.:
Das Mammasarkom und seine Beziehungen zur Fibrosis mammae wie zu den gutartigen Mammageschwülsten.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 140, 52 - 74 (1927)
13. BINKERT, M.:
Fibrolipoadenoma intracanaliculare sarcomatodes xanthomatodes mammae.
Frankfurt. Z. Path. 30, 498 - 511 (1924)
14. BLOCK, G.E. and P.A. ZLATNIK:
Giant fibroadenomata of the breast in a prepubertal girl.
Arch. Surg. 80, 155 - 159 (1960)

15. BLOODGOOD, J.C.:
Benign tumors of the breast. Encapsulated Adenoma.
Ann. Surg. 79, 172 - 197 (1924)
16. BONSER, G.M., J.A. DOSSETT and J.W. JULL:
Human and experimental breast cancer.
Pitman Medical Publishing Co. LTD, London 1961
17. BOOTHE, A.E.:
Simple lactating adenoma of the breast.
Amer. J. med. Sci. 170, 731 - 735 (1925)
18. BORST, M.:
Über atypische Epithelwucherungen und Krebs.
Verh. dtsh. path. Ges. 7, 110 - 123 (1904)
19. BORST, M.:
Die Lehre von den Geschwülsten.
J.F. Bergmann Verlag, Wiesbaden 1902
20. BOTHAM, R.J., J.R. MC DONALD and O.T. CLAGETT:
Fibroadenoma with sarcoma-like stroma: a benign
tumor.
Surgery 43, 510 - 515 (1958)
21. BRECKENRIDGE, R.L.:
Liposarcoma of the breast.
Amer. J. clin. Path. 24, 954 - 956 (1954)
22. CHOLNOKY, T., de:
Benign tumors of the breast.
Arch. Surg. 38, 79 - 98 (1939)

23. CLARKE, J.C.:
Giant intracanalicular fibroadenoma of the breast.
Ann. Surg. 127, 372 - 376 (1948)
24. COOPER, A.:
Illustrations of the diseases of the breast.
London 1829
25. COOPER, W.G. and L.V. ACKERMANN:
Cystosarcoma phylloides. With a consideration of
its more malignant variant.
Surg. Gynec. Obstet. 77, 279 - 283 (1943)
26. COPELAND, M.M. and Ch. F. GESCHICKTER:
Diagnosis and treatment of premalignant lesions
of the breast.
Surg. Clin. N. Amer. 30, 1717 - 1741 (1950)
27. CUTLER, M.:
Tumors of the breast.
J.B. Lippincott Company, London-Philadelphia 1961
28. DYER, N.H., J.E. BRIDGER and R.S. TAYLOR:
Cystosarcoma phylloides.
Brit. J. Surg. 53, 450 - 455 (1966)
29. DYKE, S.C.:
A bony tumour of the breast.
Brit. J. Surg. 14, 323 - 328 (1926/27)
30. ENGELBRETH-HOLM, J.:
Giant-cell tumours of the breast.
Acta path. microbiol. scand. 17, 506 - 523 (1940)

31. FINSTERER, J.:

Über einen Fall eines ungewöhnlich großen Fibro-
adenoma mammae und über benigne Tumoren der weib-
lichen Brustdrüse.

Dtsch. Z. Chir. 84, 557 - 571 (1907)

32. FOX, S.L.:

Sarcoma of the breast; with a report of sixty cases.
Ann. Surg. 100, 401 - 421 (1934)

33. FRANGENHEIM, M.P.:

Sitzungsberichte aus chirurgischen Gesellschaften:
Die gutartigen Erkrankungen der Brustdrüse in ihren
Beziehungen zum Mammacarzinom.

Zbl. Chir. 57, 3052 - 3056 (1930)

34. FRANTZ, V.K., J.W. PICKREN, G.W. MELCHER and
H. AUCHINCLOSS jr.:

Incidence of chronic cystic disease in so-called
"normal breasts".

Cancer 4, 762 - 783 (1951)

35. GEIST, S.H. and A.O. WILENSKY:

Sarcoma of the breast.

Ann. Surg. 62, 11 - 21 (1915)

36. GESCHICKTER, Ch.F.:

Diseases of the breast. Second Edition.

J.B. Lippincott Company, Philadelphia-London-
Montreal, 1948

37. GESCHICKTER, Ch.F. and D. LEWIS:
Pregnancy and lactation changes in fibro-adenoma
of the breast.
Brit. med. J. 1, 499 - 504 (1938)
38. GESCHICKTER, Ch.F., D. LEWIS and C.G. HARTMAN:
Tumors of the breast related ot the oestrin hormone.
Amer. J. Cancer 21, 828 - 859 (1934)
39. GIBBON, J.H.:
Benign tumors of the breast.
Atlantic med. J. 29, 526 - 528 (1925/26)
40. GOLDMAN, R.L. and N.B. FRIEDMAN:
Carcinoma of the breast arising in fibroadenomas;
with emphasis on lobular carcinoma.
Cancer 23, 544 - 550 (1969)
41. GOODALL, A.L. and R.C. CURRAN:
A case of cystosarcoma phyllodes.
Brit. J. Surg. 40, 479 - 481 (1953)
42. GREENOUGH, R.B. and C.C. SIMONS:
Fibroepithelial tumors of the mammary gland.
Ann. Surg. 54, 517 - 537 (1911)
43. GROSS, S.W.:
A contribution to the study of true adenoma of
the mamma.
Amer. J. med. Sci. 78, 459 - 468 (1879)

44. GRUBER, G.B.:
Verödetes Fibroadenom, scirröser Krebs und örtliche Venen-Elastose der Mamma bei einer Greisin.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 84, 177 - 181 (1948)
45. GUETHERT, H.:
Der organoide Charakter des Fibroadenoms der Mamma.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 194, 312 - 325 (1938)
46. HAAGENSEN, C.D.:
Diseases of the breast.
W.B. Saunders, Philadelphia and London 1956
47. HAAGENSEN, C.D.:
Diseases of the breast. Second Edition.
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1971
48. HAECKEL, H.:
Beiträge zur Kenntnis der Brustdrüsengeschwülste.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 47, 274 - 303 (1894)
49. HAFNER, C.D., E. MEZGER and J.H. WYLIE:
Cystosarcoma phyllodes of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. 115, 29 - 34 (1962)
50. HAMPERL, H.:
Oncocytomas of different organs.
Acta Un. int. Cancr. 20, 854 - 854 (1964)
51. HARRINGTON, S.W. and J.M. MILLER:
Malignant changes in fibro-adenoma of the mammary gland.
Surg. Gynec. Obstet. 70, 615 - 619 (1940)

52. HARRINGTON, S.W. and J.M. MILLER:
Fibrosarcoma of the mammary gland.
Surgery 7, 129 - 132 (1940)
53. HASSON, J. and C.H. POPE:
Mammary infarcts associated with pregnancy presenting as breast tumors.
Surgery 49, 313 - 316 (1961)
54. HILL, R.P. and A.P. STOUT:
Sarcoma of the breast.
Arch. Surg. 44, 723 - 759 (1942)
55. HOLGER, R.:
Über Fibroadenom der Mamma bei Männern.
Zentr.-Org. ges. Chir. 19, 275 - 275 (1923)
56. INGLEBY, H. and J. GERSHON-COHEN:
Comparative Anatomy, Pathology and Roentgenology of the Breast.
Philadelphia 1960
57. JACKSON, A.V.:
Metastasising liposarcoma of the breast arising in a fibroadenoma.
J. Path. Bact. 83, 582 - 584 (1962)
58. JERNSTROM, P., A.L. LINDBERG and O.N. MELAND:
Osteogenic sarcoma of the mammary gland.
Amer. J. clin. Path. 40, 521 - 526 (1963)

59. JUNGE, W.:
Über die Beziehungen zwischen der Fibrosis cystica,
den gutartigen Tumoren und dem Karzinom der Brust-
drüse.
Beitr. path. Anat. 88, 595 - 650 (1932)
60. KAY, S.:
Light and electron microscopic studies of a malignant
cystosarcoma phyllodes. Featuring stromal cartilage
and bone.
Amer. J. clin. Path. 55, 770 - 776 (1971)
61. KELLET, H.S. and F.R.R. MARTIN:
Carcinoma of breast arising in a fibroadenoma.
Brit. J. Surg. 45, 620 - 622 (1957/58)
62. KIER, L.C., R.C. HICKEY, W.C. KEETTEL and
N.A. WOMACK:
Endocrine relationships in benign lesions of the
breast.
Ann. Surg. 135, 782 - 790 (1952)
63. KILGORE, A.R.:
Tumors and tumor-like lesions of the breast in
association with pregnancy and lactation.
Arch. Surg. 18, 2086 - 2098 (1929)
64. KLOPP, E.J.:
Carcinoma of the lactating breast.
Atlantic med. J. 29, 520 - 522 (1925/26)

65. KREYSZIG, E.:

Statistische Methoden und ihre Anwendungen.

Vandenkoeck & Ruprecht, Göttingen 1968

66. KURU, H.:

Beiträge zur Geschwulstlehre. IV) Beiträge zur Pathologie der Mammageschwülste, mit besonderer Berücksichtigung der carcinomatösen Umwandlung des Fibroadenoms.

Dtsch. Z. Chir. 98, 415 - 463 (1909)

67. LEE, B.J. and G.T. PACK:

Giant intracanalicular fibroadenomyxoma of the breast. The so-called cystosarcoma phyllodes mammae of Johannes Müller.

Amer. J. Cancer 15, 2583 - 2609 (1931)

68. LE GAL, Y.:

Adenomas of the breast: relationship of adenofibromas to pregnancy and lactation.

Amer. Surg. 27, 14 - 22 (1961)

69. LEIS, H.P.:

Diagnosis and treatment of breast lesions.

Medical Examination Publishing Co., Inc.,
New York 1970.

70. LESTER, J. and A.P. STOUT:

Cystosarcoma phyllodes.

Cancer 7, 335 - 353 (1954)

71. LEWIS, D. and Ch.F. GESCHICKTER:
Gynecomastia, virginal hypertrophy and fibro-
adenoma of the breast.
Ann. Surg. 100, 779 - 795 (1934)
72. LLEWELLYN, H.D.:
A giant adenosarcoma of the breast.
Brit. J. Surg. 35, 214 - 215 (1947)
73. MC DIVITT, R.W. and J.T. ELLIS:
Diseases of the breast. In: Concepts of disease.
A textbook of human Pathology. ed. by J.G. BRUNSON
and E.A. GALL.
The Macmillan Co., New York-London-Toronto 1971
74. MC DIVITT, R.W., F.W. STEWART and J.H. FARROW:
Breast carcinoma arising in solitary fibroadenomas.
Surg. Gynec. Obstet. 125, 572 - 576 (1967)
75. MC DIVITT, R.W., J.A. URBAN and J.H. FARROW:
Cystosarcoma phyllodes.
Johns Hopk. med. J. 120, 33 - 45 (1967)
76. MC DONALD, J.R. and S.W. HARRINGTON:
Giant fibro-adenoma of the breast - "cystosar-
coma phyllodes".
Ann. Surg. 131, 243 - 251 (1950)
77. MC FARLAND, J.:
Adenofibroma and fibroadenoma of the female breast.
Surg. Gynec. Obstet. 45, 729 - 746 (1927)

78. MAC KENZIE, K.:
A huge fibro-adenoma of the breast.
Brit. J. Surg. 23, 234 - 234 (1935)
79. MARKOWITZ, B. and H.L. HOWELL:
Rapid growth of a large breast fibroma in a young girl.
J. Amer. med. Ass. 107, 1043 - 1044 (1936)
80. MILLER, J.M. and W.C. MAC CARTY:
Pathologic considerations of sarcoma of the mammary gland.
Surgery 6, 746 - 761 (1939)
81. MINKOWITZ, S., M. ZEICHNER, V. DIMAIO and A.D. NICASTRI:
Cystosarcoma phyllodes: a unique case with multiple unilateral lesions and ipsilateral axillary metastases.
J. Path. Bact. 96, 514 - 517 (1968)
82. MITTENECKER, E.:
Planung und statistische Auswertung von Experimenten.
8. Auflage, Franz Deuticke Verlag, Wien 1970
83. MORAN, C.S.:
Fibroadenoma of the breast during pregnancy and lactation.
Arch. Surg. 31, 688 - 708 (1935)
84. MUELLER, J.:
Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste.
G. Reimer Verlag, Berlin 1838

85. NORRIS, H.J. and H.B. TAYLOR:
Relationship of histologic features to behavior
of cystosarcoma phyllodes.
Cancer 20, 2090 - 2099 (1967)
86. NOTLEY, R.G. and H.J.L. GRIFFITHS:
Bilateral malignant cystosarcoma phyllodes.
Brit. J. Surg. 52, 360 - 362 (1965)
87. OBERMAN, H.A.:
Cystosarcoma phyllodes.
Cancer 18, 697 - 710 (1965)
88. OBERMAN, H.A.:
Sarcomas of the breast.
Cancer 18, 1233 - 1243 (1965)
89. OLIVER, R.L. and R.C. MAJOR:
Cyclomastopathy; a physio-pathological conception
of some benign breast tumors, with an analysis of
four hundred cases.
Amer. J. Cancer 21, 1 - 85 (1934)
90. PECK, C.H. and W.C. WHITE:
Tumors of the breast. Benign and malignant:
a review of 331 cases.
Ann. Surg. 75, 641 - 651 (1922)
91. PFANZAGL, J.:
Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
Walter de Gruyter und Co., Berlin 1966

92. PRASS (zit. von LAEWEN) in:
Die gutartigen Erkrankungen der Brustdrüse in ihren
Beziehungen zum Mammakarzinom.
Zbl. Chir. 57, 3057 - 3058 (1930)
93. PRETL, K.:
Über die Beziehungen zwischen Lebensalter und
histologischem Aufbau der Brustdrüsenadenome des
Weibes.
Klin. Med. 2, 109 - 115 (1947)
94. QUERVAIN, de:
Über die fibroepithelialen Veränderungen der Mamma
und ihre maligne Entartung.
Verh. dtsch. Ges. Chir. 37, 135 - 137 (1908)
95. REICH, F.:
Über ein monströses Fibromyxosarkom der Mamma.
Zbl. Chir. 77, 566 - 571 (1952)
96. REICH, T. and C. SOLOMON:
Bilateral cystosarcoma phyllodes, malignant
variant with 14-year follow-up: a case report.
Ann. Surg. 147, 39 - 43 (1958)
97. RIBBERT, H.:
Geschwulstlehre.
2. Auflage, Friedrich Cohen Verlag, Bonn 1914
98. ROSE, K.:
Über die Mastopathia chronica cystica und das Fibro-
adenoma mammae und ihre Umwandlung in Carcinom
und Sarkom.
Frankfurt. Z. Path. 57, 62 - 83 (1942)

99. SAAR, G., v.:
Über Cystadenomā mammae und Mastitis chronica
cystica.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 84, 223 - 279 (1907)
100. SAILER, S.:
Sarcoma of the breast.
Amer. J. Cancer 31, 183 - 206 (1937)
101. SALM, R.:
Massive epidermoid metaplasia with keratin
cyst formation in a giant fibro-adenoma of
breast.
J. Path. Bact. 77, 297 - 299 (1959)
102. SEMB, C.:
Pathologico-anatomical and clinical investigations
of fibroadenomatosis cystica mammae and its rela-
tion to other pathological conditions in the mamma,
especially cancer.
Acta chir. scand. (supplement 10) 64, 1 - 484 (1928)
103. SHACKELFORD, R.T.:
Diagnosis of surgical disease.
Vol. I. W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-
Toronto 1968
104. SMITH, G.H.:
The 2 independent foci of intraduct carcinoma of
the breast, one with a fibroadenoma.
J. Path. Bact. 61, 121 - 124 (1949)

105. SMITH, B.H. and H.B. TAYLOR:
The occurrence of bone and cartilage in mammary tumors.
Amer. J. clin. Path. 51, 610 - 618 (1969)
106. SOERENSEN, F.:
Histologische Untersuchungen einiger östrinbehandelter Fälle von Fibroadenomatosis Mammae.
Acta path. microbiol. scand. 15, 332 - 357 (1938)
107. SOPHIAN, L.H.:
Adenofibrosarcoma of the breast.
Arch. Path. 9, 1007 - 1014 (1930)
108. SQUARTINI, F., G. LOTTI and C. BIANCIFIORI:
Fibroadenoma e cancro della mammella.
Lav. Ist. Anat. Univ. Perugia 13, 201 - 229 (1953)
109. SCHMUCKERT, K.:
Adeno-Fibrom der Mamma übergehend in Adeno-Sarkom.
Inaug. Diss. München 1904.
110. SCHREINER, B.F. and A.A. THIBAudeau:
Sarcoma of the breast.
Ann. Surg. 95, 433 - 439 (1932)
111. SCHULZ-BRAUNS, O.:
Die Geschwülste der Brustdrüse. In:
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. hrsg. von LUBARSCH, O. und F. HENKE. Springer-Verlag, Berlin 1933

112. SCHWARZ, H. und G. FREUND:
Statistische Beiträge zu den Erkrankungen der
Brustdrüse.
Z. Krebsforsch. 42, 497 - 509 (1935)
113. STAHL, J. und H.-J. ENGLERT:
Die Brustdrüsenerkrankungen.
Thieme Verlag, Leipzig 1952
114. STAMM, H.:
Über das Schicksal gutartiger Mammatumoren.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 10, 907 - 916 (1957)
115. THEILE, P.:
Zur Kenntnis der fibroepithelialen Veränderungen
der Brustdrüse, unter Berücksichtigung des klini-
schen Verhaltens.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 88, 261 - 302 (1909)
116. TREVES, N. and D.A. SUNDERLAND:
Cystosarcoma phyllodes of the breast; a malignant
and a benign tumor; a clinicopathological study
of seventy-seven cases.
Cancer 4, 1286 - 1332 (1951)
117. TUDHOPE, G.R.:
A complex malignant mammary tumour.
J. Path. Bact. 48, 499 - 506 (1939)
118. WHITE, J.W.:
Malignant variant of cystosarcoma phyllodes.
Amer. J. Cancer 40, 458 - 464 (1940)

119. WILKINSON, L. and W.O. GREEN, Jr.:
Infarction of breast lesions during pregnancy and
lactation.
Cancer 17, 1567 - 1572 (1964)
120. WILLIS, R.A.:
Pathology of Tumours.
3. Edition, Butterworth and Co., London-St. Louis
1948
121. WULSIN, J.H.:
Large breast tumors in adolescent females.
Ann. Surg. 152, 151 - 159 (1960)

Für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die stets fördernde Anteilnahme am Fortgang der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. R. Bässler meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Dr. E.K.W. Scheidt vom Institut für Med. Dokumentation und Statistik (Dir.: Prof. Dr. Dr. Koller) danke ich für seine hilfreichen Hinweise bei der Verwendung statistischer Methoden.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 30. Mai 1944 als Tochter des Arztes Alois Haubelt und seiner Ehefrau Eugenie, geb. Eliasch, in Karwin/Teschen geboren.

Nach unserer Aussiedlung kamen wir nach Oberhausen/Bruchsal. Ich besuchte dort von 1950 - 1955 die Volksschule. Von 1955 - 1964 war ich am Gymnasium in Schwetzingen und legte am 7.3.1964 die Reifeprüfung ab.

Im Rahmen meiner Ausbildung zur medizinischen-technischen Assistentin leistete ich vom Mai 1964 - Juli 1964 meinen Krankenpflegedienst am Krankenhaus Bruchsal ab und volontierte im September 1964 im Labor der Städtischen Krankenanstalten in Karlsruhe. Ich besuchte von 1964 - 1966 die Schule für med.-techn. Ass. in Karlsruhe und legte dort am 9.9.1966 das Staatsexamen ab. Das sich daran anschließende 1/2-jährige Pflichtpraktikum absolvierte ich im Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1967 in Hohenheim und legte am 13.3.1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Während des Sommersemesters 1968 und des Wintersemesters 1968/69 studierte ich in Heidelberg.

Seit dem Sommersemester 1969 bin ich in Mainz immatrikuliert, legte hier am 16.7.1970 die ärztliche Vorprüfung ab und befinde mich jetzt in der klinischen Ausbildung.

